



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

0 378 468
A2

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt: 90400056.9

⑮ Int. Cl.5: C07D 487/04, C07D 471/04,
C07D 401/06, C07D 403/06,
C07D 401/14, C07D 207/04,
C07D 211/08, C07D 223/04,
A61K 31/505, A61K 31/495,
//(C07D471/04,239:00,221:00),
(C07D487/04,239:00,235:00)

⑭ Date de dépôt: 09.01.90

Revendications pour les Etats contractants suivants: ES + GR.

⑯ Priorité: 10.01.89 FR 8900213

F-92201 Neuilly sur Seine(FR)

⑰ Date de publication de la demande:
18.07.90 Bulletin 90/29

⑰ Inventeur: Lavielle, Gilbert

1 Avenue Lilly

F-78170 La Celle Saint Cloud(FR)

Inventeur: Colpaert, Francis

36bis Boulevard Carnot

F-78110 Le Vesinet(FR)

Inventeur: Laubie, Michel

35 Avenue Foch

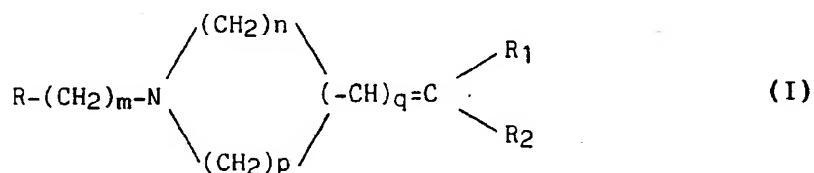
F-92420 Vauresson(FR)

⑯ Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE

22, rue Garnier

⑯ Nouveaux dérivés des bisarylalcènes, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

⑯ L'invention concerne des composés de formule I :



dans laquelle

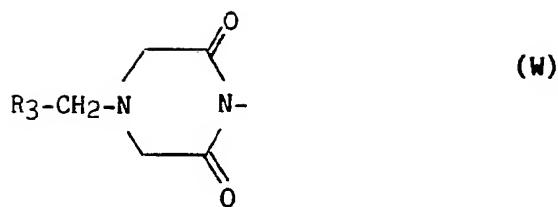
- m = 2 - 4,

- n et p identiques ou différents représentent un nombre entier égal à 1, 2 ou 3, à la condition que la somme de n et de p soit supérieure ou égale à 3, et inférieure ou égale à 5,

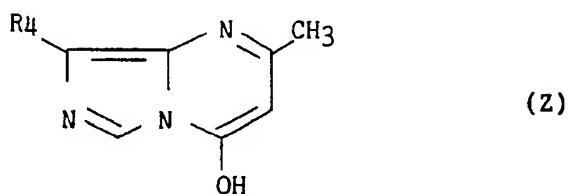
- q = 0 ou 1

- R représente un radical tétrahydro-1,2,3,4 quinazoly-3 éventuellement substitué, un radical hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H pyrazino [1,2-b] isoquinolyl-2 dione-1,3, un radical dihydro-1,2 oxo-1 phtalazinyle-2 éventuellement substitué, un radical dioxo-2,6 pipérazinyle-1 de formule W :

EP 0 378 468 A2



(R₃ représente un radical pyridyle-2 ou un radical phényle éventuellement substitué),
un radical de formule Z :



(R₄ représente un radical carbamoyle, un radical cyano, un radical hydroxycarbonyle, ou un radical alcoxycarbonyle de 1 à 6 atomes de carbone),
ou un radical de formule Y :



(R₅ représente un radical pyrimidinyl-2, un radical isoquinolyl-1, un radical quinolyl-2, un radical pyridyl-2, un radical benzyle éventuellement substitué, un radical thiazolyl-2 éventuellement substitué ou un radical benzothiazolyl-2),

- R₁ et R₂ soit identiques ou différents représentent chacun un radical phényle substitué, soit R₁ représente un radical phényle et R₂ un radical pyridyle-2 (chacun de ces deux radicaux pouvant être substitué), soit R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical fluorène.

Médicaments

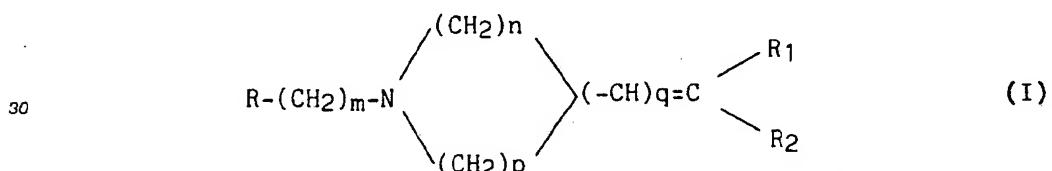
NOUVEAUX DERIVES DES BISARYLALCENES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés des bisarylalcènes, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Certains dérivés de la morpholinyl, pyrrolidinyl, pipéridyl, pipérazinyl, perhydrothiazinyl ou cyclohexenyl alkyl-1 ou oxoalkyl-1 diphénylméthylène-4 pipéridine, ayant des propriétés anticholinergiques sont déjà 5 décrits (Brevets US 4.540.780; US 4.584.301; US 4.640.925; US 4.666.905). On connaît aussi des dérivés de diphénylméthyl-4 ou de diphénylméthylène-4 pipéridine substitués en 1 par des oléfines, des alcools, des cétones ou des oximes (Brevets US 4.180.583; US 3.878.217; DE 2.303.305; DE 2.303.245; DE 10 2.303.246; US 3.922.276). Ces derniers composés sont doués de propriétés antihistaminiques, antiallergiques et bronchodilatrices, ou sont des anti-inflammatoires et des tranquillisants. Des dérivés de [- (diphénylméthylène-4 pipéridyl-1) alkyl]-1 benzimidazolone-2 (Demande de Brevet EP 181.793) de [- (diphénylméthylène-4 pipéridinyl-1) alkyl]-3 imidazo [4,5-b] pyridinone-2 (Demande de Brevet EP 266.246), ou de (bisaryléméthylène-4 pipéridinyl-1) alkyl pyrimidinones (Demande de Brevet EP 110.435) sont connus 15 comme étant des antagonistes de la sérotonine. Des dérivés arylalkyle ou arylalcène des pyrrolidines, pipéridines ou d'homo-pipéridines substitués au niveau de l'azote avec des chaînes latérales contenant des héteroatomes sont décrits dans les demandes de brevet EP 228.893 et EP 235.463 comme ayant des activités cardiovasculaires, antihistaminiques et antisécrétaires. Des dérivés de la (diphényl-1,1 alcényl-1)-1 20 pipérazine ayant des propriétés anti-dépressives sont aussi connus (Demande de Brevet FR 87.05311).

Les composés de la présente invention, qui sont des dérivés des bisarylalcènes de structure originale, possèdent des propriétés pharmacologiques remarquables. En effet, ils sont des antagonistes de la sérotonine au niveau 5HT₂ sans composante adréno-lytique α_1 . De plus, les composés de l'invention sont capables d'antagoniser spécifiquement un symptôme complexe induit chez l'animal par l'injection du 5-hydroxytryptophane, ce qui laisse présager que ces nouveaux composés sont également antagonistes de la sérotonine au niveau des récepteurs du type 5HT₁. Les composés de l'invention se démarquent nettement des autres dérivés de bisarylalcènes déjà décrits dans la littérature.

25 La présente invention a plus particulièrement pour objet les dérivés des bisarylalcènes de formule I :

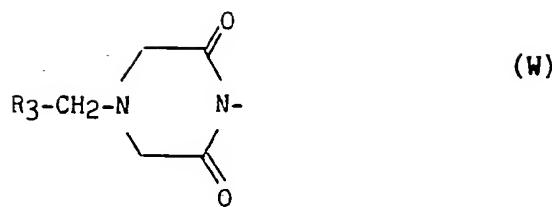


35 dans laquelle

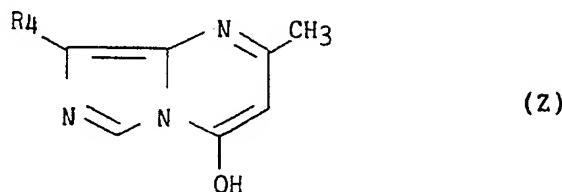
- m représente un nombre entier de 2 à 4,
- n et p identiques ou différents représentent un nombre entier égal à 1, 2 ou 3, à la condition que la somme de n et de p soit supérieure ou égale à 3, et inférieure ou égale à 5,
- q représente 0 ou 1

40 - R représente un radical tétrahydro-1,2,3,4 quinazolinyle-3 (éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un ou plusieurs atomes d'halogènes, par des radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou des radicaux alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical dioxo-1,3 hexahydro-3,4,6,11,11a-2H pyrazino [1,2-b] isoquinolyle-2, un radical dihydro-1,2 oxo-1 phtalazinyle-2 (éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un ou plusieurs atomes d'halogènes, par des radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou des radicaux alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical dioxo-2,6 pipérazinyle-1 de formule W :

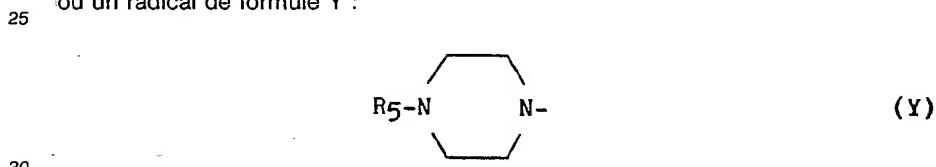
45



10 (dans laquelle R_3 représente un radical pyridyle-2 ou un radical phényle éventuellement substitué avec un ou plusieurs atomes d'halogène ou des radicaux alkyle ou alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical de formule Z :



(dans laquelle R_4 représente un radical carbamoyle, un radical cyano, un radical hydroxycarbonyle, ou un radical alcoxycarbonyle de 1 à 6 atomes de carbone), ou un radical de formule Y :



(dans laquelle R_5 représente un radical pyrimidinyl-2, un radical isoquinolyl-1, un radical quinolyl-2, un radical pyridyl-2, un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone comportant un ou plusieurs atomes d'halogène-, un radical thiazolyl-2 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un radical phényle-, ou un radical benzothiazolyl-2),

35 - R_1 et R_2

soit

identiques ou différents représentent chacun un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes 40 d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

soit

R_1 représente un radical phényle et R_2 un radical pyridyle-2 (chacun de ces deux radicaux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone),

45 soit

R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical fluorène,

leurs stéréoisomères possibles et leurs sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de composés de formule 50 générale I, caractérisé en ce que :

soit

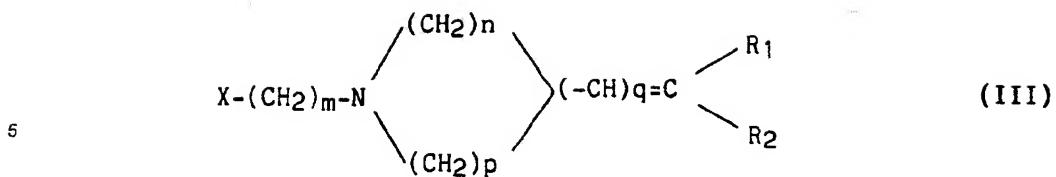
l'on condense

ou bien

une amine de formule générale II

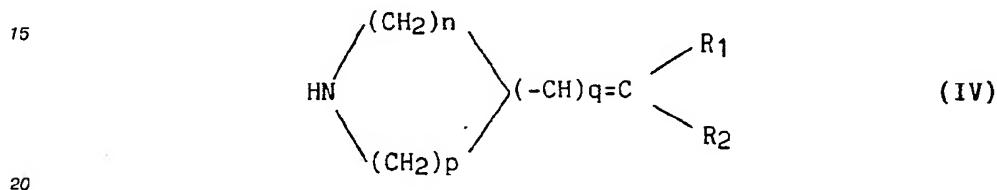
55 RH (II)

dans laquelle R a la même signification que pour la formule I avec un composé de formule générale III :



10 dans laquelle X représente un atome d'halogène, un radical mésyloxy, ou un radical tosyloxy et m, n, p, q,
et R₁ et R₂, ont la même signification que précédemment, pour former les composés de formule I,
ou bien

une amine de formule IV :

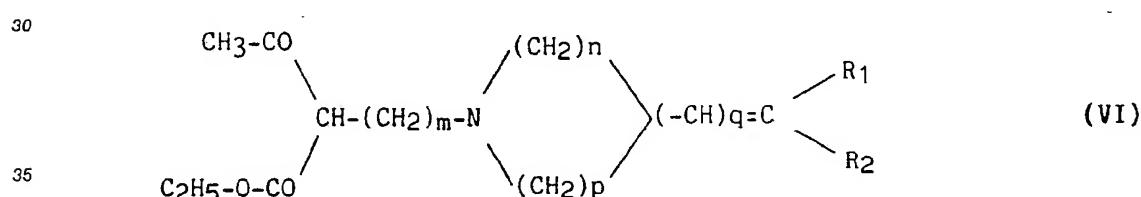


dans laquelle R₁, R₂, n, p, q ont la même signification que pour la formule I,
- avec un composé de formule V :

25 R - (CH₂)_m - X (V)
dans laquelle X, R et m ont la même signification que précédemment pour former les composés de formule I,

soit

l'on cyclise un dérivé de l'amino-4 imidazole avec un composé de formule VI:



dans laquelle m, n, p, q, R₁, R₂ ont la même signification donnée pour la formule I,
pour former les composés de la formule I dans laquelle R comprend un groupement imidazo-[1,5a]

40 pyrimidine et m, n, p, q, R₁, R₂ ont la signification indiquée pour la formule I,

lesquels ensuite

si l'on désire, sont séparés en leurs stéréoisomères possibles ou/et salifiés par un acide organique ou minéral, pharmaceutiquement acceptable, pour former les sels d'addition correspondants.

45 Certains composés répondant à la formule générale II comme par exemple la (pyrimidinyl-2)-1 pipérazine, la (pyridyl-2)-1 pipérazine et l'amino-4 carbamoyl-5 imidazole, sont des produits commerciaux (Aldrich ^R). L'hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3, composé répondant aussi à la formule II peut être préparé par chauffage de l'acide carboxy-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2 acétique dans le formamide. Ce dernier composé est préparé par l'action de l'acide chloro-2 acétique sur l'acide tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine carboxylique-3. La (quinolyl-2)-1 pipérazine est obtenue comme décrit dans le brevet US 3,743,732. L'(isoquinolyl-1)-1 pipérazine est obtenue comme décrit dans le brevet US 3,932,412.

50 Les composés de formule V sont obtenus en traitant les composés de formule générale II soit avec un bromo chloro alcane de formule VII :

55 Br(CH₂)_mCl (VII)
dans laquelle m a la même signification que pour la formule I,

soit avec des halohydrines de formule VIII :

Hal(CH₂)_mOH (VIII)

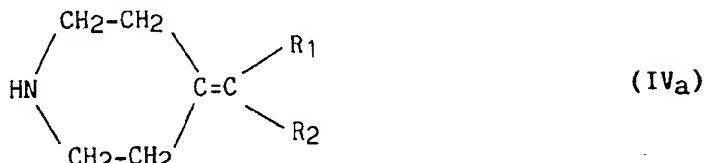
dans laquelle m a la même signification que pour la formule I et Hal représente un atome d'halogène. Les

alcools ainsi obtenus sont ensuite transformés en dérivés de formule Y par des méthodes classiques.

Les amines de formule IV correspondent aux amines IV_a-IV_d.

Les amines de formule IV_a :

5



10

dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que pour la formule I, sont préparées à partir de dérivés halogènes en 4 d'alkyl-1 pipéridine et des cétones de formule IX :

15



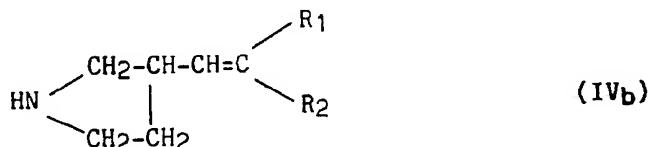
20

dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que pour la formule I, en présence de magnésium selon des procédés connus (Réaction de Grignard). Les alcools tertiaires issus de cette réaction sont ensuite soumis à une déshydratation. Les bis(aryl)méthylène-4 alkyl-1 pipéridines, ainsi obtenues, sont ensuite désalkylées par des procédés classiques.

25

Les amines de formule IV_b :

30



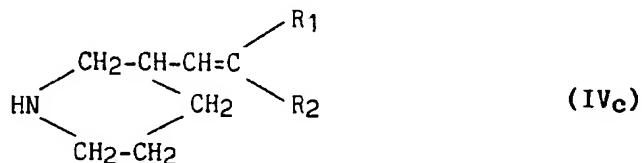
35

dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I, sont préparés à partir de (benzyl-1 pyrrolidinyl-3) acétonitrile qui est transformé en (benzyl-1 pyrrolidinyl-3)-2 acétate d'éthyle. Ce composé est ensuite soumis à l'action des halogénures d'aryle magnésium et les alcools tertiaires, issus de la réaction, donnent après déshydratation et désalkylation les amines secondaires attendues.

40

Les composés de formule IV_c :

45

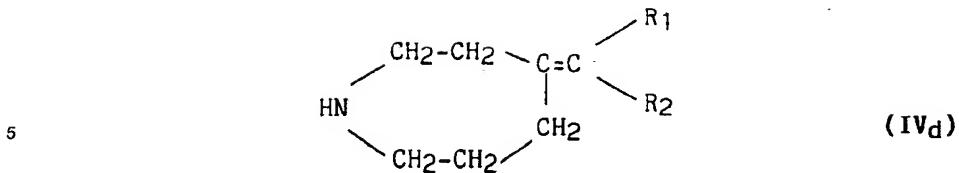


50

dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I, sont préparés à partir de la chlorométhyl-3 méthyl-1 pipéridine. Ce composé par des méthodes classiques est transformé en chlorure de (méthyl-1 pipéridyl-3) méthyl magnésium. Ce dernier est ensuite condensé avec une cétone de formule IX pour former des dérivés de (méthyl-1 pipéridyl-3)-2 bisaryl-1,1 éthanol, qui, après déshydratation et déméthylation donnent les composés de formule IV_c.

55

Les amines de formule IV_d :



10 dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I,
 10 sont préparées à partir du N,N-diméthyl amino-4 butyronitrile. Ce composé est condensé avec le chloro-3
 iodo-1 propane pour former le (N,N-diméthyl amino-2 éthyl)-2 chloro-5 pentanenitrile qui après cyclisation
 donne la cyano-4 méthyl-1 perhydroazépine. Les amines de formule IV_d sont synthétisées à partir de ce
 nitrile selon le procédé décrit pour les dérivés IV_b.

15 Les composés de formule III sont préparés en traitant les amines de formule IV soit avec des
 15 bromochloroalcanes de formule VII soit avec des halohydrines de formule VIII, qui donnent dans une
 première étape des alcools transformables en dérivés de formule III par des méthodes classiques.

Les composés de formule VI sont préparés par condensation des composés de formule III sur
 l'acétoacétate d'éthyle (Ann.Rep.Sankyo Res.Lab.,(1977),29,p.75-98).

20 La condensation des amines de formule II ou IV avec les composés de formule III ou V est réalisée
 20 dans un solvant organique polaire en présence de sels minéraux tels que le carbonate de sodium et l'iodure
 de sodium à une température comprise entre 40 °C et 100 °C.

La cyclisation de l'amino-4 carbamoyl-5 imidazole avec les composés de formule VI s'effectue à chaud
 et en présence d'acide phosphorique.

25 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables pour la préparation des sels d'addition aux compo-
 sés de formule générale I, on peut citer les acides chlorhydrique, phosphorique, fumarique, citrique,
 oxalique, sulfurique, ascorbique, tartrique, maléique, mandélique, méthanesulfonique etc...

30 Les composés de la présente invention possèdent des propriétés pharmacologiques fort intéressantes.
 En effet, ils ont été soumis à divers essais pharmacologiques qui ont montré leurs activités antagonistes de
 l'histamine et de la sérotonine au niveau des récepteurs 5HT₂, sans composante adrénolytique α₁. Les
 35 composés de l'invention inhibent aussi d'une manière puissante les symptômes complexes et caractéristiques
 induits chez l'animal par l'injection de 5-hydroxytryptophane. Les composés de la présente invention
 sont donc également antagonistes de la sérotonine au niveau des récepteurs de type 5HT₁ (J.Ph.Ex.Ther.,-
 (1984), 228, N° 1, p.133-139). Les essais *in vivo* ont aussi démontré que les composés de l'invention sont
 très bien absorbés par voie orale, ce qui constitue un avantage considérable lors de leurs applications en
 thérapeutique.

35 Les propriétés antihistaminiques des composés de l'invention permettent leurs utilisations comme
 agents antiallergiques, antiprurigineux pour le traitement des voies respiratoires telles que rhinites, rhumes
 de foins, pour le traitement de l'asthme, et d'oedème de Quincke.

40 Les dérivés de l'invention plus spécifiquement actifs comme antagonistes des récepteurs à la sérotonine
 au niveau central et tout particulièrement des récepteurs 5HT₂ et 5HT₁, peuvent être utilisés pour lutter
 contre certains effets indésirables de ces médiateurs. Ils trouvent leurs applications plus spécialement dans
 l'anxiété et la dysthymie (Ceulemans DLS, Hoppenbrouwers M.L., Gelders Y.G., Reyntjens A.J.M., Pharma-
 copsychiat., (1985), 18, p.303-305 et Le Bars, Neuronal Serotonin Eds Osborne, NN and Hamon M., John
 Wiley and Sons Ltd, N.Y., (1988), p.171-229), dans la dépression et le stress (Anisman H and Zacharko
 45 R.M., Behav.Brain.Scienc.,(1982), 5, p.89-137 et Blier P., de Montigny C. and Chaput Y.,
 J.Clin.Psychopharmacol.,(1987), 7, p.245-335), la douleur (Jacobs B.L. and Trulson M.E., TINS, (1979) Novem.,
 p.276-280), les troubles de mémoire (Markianos M., Hadjikonstantinou and Bistolaki E., Acta Neurol. Scand.,
 (1982), 66, p.267-275), la maladie de Parkinson (Le Bars, Neuronal Serotonin Eds. Osborne NN and Hamon
 M., John Wiley and Sons Ltd N.Y., (1988), p.171-229), la schizophrénie (Borison R.L., Havdala H.S. and
 50 Diamond B.I., Comms. Psychopharmacol.,(1978), 2, p.209-214 et Iversen S.D., Neuropharmacol.,(1984)-
 , 23, p.1553-1560) et la migraine (Fozard J.R. et Gray J.A., TIPS,(1989), 10, p. 307-309).

55 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins
 un composé de formule générale I, ou l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique pharmaceuti-
 quement compatible, en association avec un ou plusieurs excipients inertes, et appropriés.

55 Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues sont présentées avantageusement sous des formes
 diverses telles que par exemple comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou
 buvables.

La posologie peut varier largement en fonction de l'âge, du poids du patient, de la nature et de la

sévérité de l'affection ainsi que de la voie d'administration. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonnera entre 0,5 et 100 mg et la posologie journalière, utilisable en thérapeutique humaine, entre 0,5 mg et 300 mg.

La voie d'administration préférée est la voie orale ou parentérale.

5 Les exemples suivants, donnés à titre non-limitatif, illustrent l'invention.

Les points de fusion ont été mesurés selon la technique Micro-Köfler.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN-¹H) ou de carbone (¹³C) (RMN-¹³C) des composés de formule générale 1 ont été enregistrés selon le cas à 60, 200 et 400 MHz et sont indiqués dans le Tableau I.

10

EXEMPLE 1

15 Chlorhydrate de la {[bis (fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

STADE A

20

Chlorhydrate de la [bis (fluoro-4 phényl) méthylène]-4 chloroéthyl-1 pipéridine

25 Dissoudre 0,31 mole d'oxyde d'éthylène dans une solution de 0,28 mole de [bis(fluoro-4 phényl)-méthylène]-4 pipéridine (préparée selon le procédé décrit dans le brevet US 3,922,276) dans un litre de méthanol anhydre à -10 °C compléter la réaction par agitation pendant 15 heures à -20 °C puis pendant 3 heures à 45 °C. Concentrer sous vide. Purifier par chromatographie sur 140 g de silice 230-400 mesh en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95:5 V/V). L'huile obtenue est solubilisée dans un litre de toluène anhydre, et ensuite ajouter 0,27 mole de chlorure de thionyle. Porter à reflux pendant 30 min pour compléter la réaction. Refroidir à 20 °C et filtrer le précipité formé.

30 Rendement : 90%
35 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, solvant CDCl₃) : 2,5-3,3 ppm, m, 6H; 3,4 ppm, t, 2H; 3,5-3,9 ppm, m, 2H; 4,1 ppm, t, 2H; 6,8-7,4 ppm, m, 8H.

40

STADE B

45 Acétyl-2 {[bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridino]-4 butyrate d'éthyle

A 0 °C, ajouter 0,182 mole d'acétoacétate d'éthyle à une suspension contenant 0,182 mole d'hydrure de sodium dans 800 ml de tétrahydrofurane. Maintenir le milieu réactionnel une heure à 20 °C puis ajouter 0,182 mole d'iodure de sodium. Refroidir à 0 °C et additionner 0,182 mole de [bis (fluoro-4 phényl)-méthylène]-4 chloroéthyl-1 pipéridine. Porter à reflux pendant 12 heures et ensuite concentrer sous vide.

50 Reprendre le résidu dans l'eau et extraire au dichlorométhane. Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur colonne de silice de 70-230 mesh en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99:1 V/V).

Rendement : 38%

55 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, solvant CDCl₃) : 1,8-2,1 ppm, m, 2H; 1,2-1,4 ppm, t, 3H; 2,3 ppm, s, 3H; 2,05 ppm, t, 2H; 2,2-2,6 ppm, m, 8H; 3,55 ppm, t, 1H; 4,1-4,3 ppm, q, 2H; 6,8-7,2 ppm, m, 2H.

STADE C

55

Mélanger 0,01 mole de chlorhydrate d'amino-4 carbamoyl-5 imidazole, 0,011 mole de l'ester préparé dans l'étape précédente et 10,5 g d'acide phosphorique. Porter à 80 °C pendant 30 minutes.

Hydrolyser par de la glace et neutraliser avec de la soude concentrée pour obtenir la précipitation de la

[[[bis(fluoro-2 phényle) méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-4 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine. Salifier ensuite avec de l'éthanol chlorhydrique.

Rendement : 30%

Point de fusion : >260 °C

5

EXEMPLE 2

10 Dichlorhydrate de la [[[fluoro-4 phényle]phényle méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-2 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3

Porter à reflux un mélange contenant 0,0247 mole de (chloro-2 éthyl)-2 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H pyrazino [1,2-b] isoquinoléine, 0,0235 mole de [(fluoro-4 phényle)phényle méthylène]-4 pipéridine dione-1,3, 5 g de carbonate de sodium et 0,5 g d'iodure de sodium dans 200 ml de méthyléthylcétone, pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, reprendre le résidu dans l'eau et extraire au benzène. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et concentrer sous vide. Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur colonne contenant 150 g de silice (70-230 mesh). Eluer à l'aide d'un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (99:1 V/V).

20 L'huile purifiée est transformée en dichlorhydrate dans l'éthanol chlorhydrique.

Rendement : 37%

Point de fusion : 150 °C

25 EXEMPLE 3

30 Chlorhydrate de la carbamoyl-8 [[[fluoro-4 phényle] phényle méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-3 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

STADE A

35 Carbamoyl-8 hydroxy-4 hydroxyéthyl-3 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

Dans un tricol introduire successivement 3 g de chlorhydrate d'amino-4 carbamoyl-5 imidazole, 1,51 g d'acétate de sodium, 1,69 g d'éthanol, 7 g d'acétyl-3 tétrahydrofuranne-2 et 45 ml de toluène. Chauffer 90 h à reflux. Après refroidissement, reprendre le précipité formé par l'éthanol bouillant. Filtrer et reprendre le résidu dans l'eau bouillante, filtrer, laver à l'éthanol le résidu et ensuite sécher.

40 Rendement : 62%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, solvant DMSO-d₆) : 2,5 ppm, s, 3H; 2,6 ppm, t, 2H; 3,5 ppm, q, 2H; 4,6 ppm, t, 1H; 7,1-7,4 ppm, m, 2H; 8,1 ppm, s, 1H; 11,4 ppm, m, 1H

45

STADE B

A température ambiante, ajouter par portions 0,0061 mole de composé obtenu au stade précédent à une suspension de 0,012 mole d'hydrure de sodium dans 80 ml de diméthylformamide. Ajouter à la 50 solution obtenue une solution contenant 0,012 mole d'iodure de phénylméthylamino triphényl phosphonium (H. Zimmer, et F. Singh, J.Org.Chem.,(1963),28,p483) et 0,015 mole de [(fluoro-4 phényle) phényle méthylène]-4 pipéridine dans 40 ml de diméthylformamide. Porter à 80 °C durant 40 heures, évaporer ensuite sous vide le diméthylformamide et reprendre le résidu dans l'eau. Extraire au chloroforme. L'huile obtenue après concentration est purifiée par chromatographie sur silice (70-230 mesh) en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane méthanol et d'ammoniaque (90:10:0,2 V/V/V).

55 Le chlorhydrate de la carbamoyle-8 [[[fluoro-4 phényle] phényle méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-3 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine est obtenu après addition à la base purifiée d'éthanol chlorhydrique.

EXEMPLE 4

5 Chlorhydrate de la cyano-8 [[[fluoro-4 phényl] phényl méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-3 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

STADE A

10 Chloroéthyl-3 cyano-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

Porter à 85 °C pendant une heure et 30 mn 0,17 mole du composé obtenu au Stade A de l'exemple 3 en solution dans 200 ml d'oxychlorure de phosphore. Eliminer ensuite ce dernier par évaporation sous vide.

15 Ajouter 100 ml d'eau et ajuster le pH à 7 à l'aide du bicarbonate de sodium pour cristalliser le composé attendu. Filtrer.

Rendement : 88%

Point de fusion : 225 °C

20 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (60 MHz, solvant DMSO-d₆) : 2,45 ppm, s, 3H; 2,9 ppm, t, 2H; 3,7 ppm, t, 2H; 8,15 ppm, s, 1H; 13-13,4 ppm, 1H échangeable.

STADE B

25 Porter à reflux pendant 8 heures un mélange contenant 0,0046 mole de [(fluoro-4 phényl) phényl méthylène]-4 pipéridine, 0,0055 mole du composé obtenu au Stade A, 0,028 mole de carbonate de sodium et 0,1 g d'iodure de potassium dans 100 ml de méthyl-4 pentanone-2. Concentrer sous vide. Reprendre le résidu dans l'eau et extraire au dichlorométhane. Après évaporation du solvant, le produit est solubilisé dans un mélange d'éther éthylique et d'acétone et transformé en chlorhydrate après addition d'acide chlorhydrique. Le sel est recristallisé dans l'acétone.

Rendement : 45%

Point de fusion : 213-215 °C

35 **EXAMPLE 5**

Chlorhydrate de la (fluoro-2 benzyl)-4 [[[fluoro-4 phényl] phényl méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-1 pipérazine dione-2,6

40 A une suspension de 0,0112 mole d'hydrure de sodium dans 40 ml de diméthylformamide ajouter à 20 °C 0,0112 mole de (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6. Porter 45 minutes à 60 °C puis à 20 °C ajouter 0,013 mole de (chloro-3 propyl)-1 [(fluoro-4 phényl) phényl méthylène]-4 pipéridine. Après 15 heures d'agitation à 20 °C, évaporer le solvant sous vide. Reprendre le résidu dans l'eau et extraire au dichlorométhane. Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur 520 g de silice (230-400 mesh), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (98:2 V/V).

Le chlorhydrate de la (fluoro-2 benzyl)-4 [[[fluoro-4 phényl] phényl méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-1 pipérazine dione-2,6 est obtenu après addition d'éthanol chlorhydrique et recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther éthylique.

50 Rendement : 26%

Point de fusion 199 °C

EXEMPLE 6

55

Chlorhydrate de la [(fluorénylidényl-9)-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6

STADE A(Hydroxy-9 fluorényl-9)-4 méthyl-1 pipéridine

5 A 20 °C, ajouter une solution de 0,412 mole de fluorènone dans 300 ml de tétrahydrofurane à une solution de 0,659 mole de chlorure de (méthyl-1 pipéridyl-4) magnésium dans 600 ml de tétrahydrofurane. Laisser agiter pendant une nuit, puis, à froid, hydrolyser avec une solution de chlorure d'ammonium. Concentrer le milieu réactionnel et reprendre le résidu dans un litre d'eau. Extraire au chloroforme. Sécher 10 la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et ensuite concentrer. Après cristallisation du produit attendu, laver à l'éther éthylique et filtrer.

Rendement : 50%

Point de fusion : 218 °C

15 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (60 MHz, solvant CDCl_3) : 1,0-3,0 ppm, m,9H; 2,1 ppm, s,3H; 4,7-5,8 ppm, 1H échangeable; 7,2-8,0 ppm, m,8H.

STADE B(Fluorénylidényl-9)-4 méthyl-1 pipéridine

20 Porter à reflux pendant 12 heures un mélange contenant 0,258 mole de l'alcool obtenu au stade précédent, 740 ml d'acide acétique glacial et 220 ml d'acide chlorhydrique concentré. Concentrer ensuite le milieu réactionnel sous vide, neutraliser à l'hydroxyde de sodium 10N, extraire au dichlorométhane et évaporer le solvant. Le produit cristallise. Reprendre les cristaux à l'éther isopropylique.

Rendement : 47%

Point de fusion : 115 °C

25 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (60 MHz, solvant CDCl_3) : 2,3 ppm, s,3H; 3,1-3,4 ppm, t,4H; 3,4 - 3,7 ppm, t,4H; 7,2-7,6 ppm, m,4H; 7,6-8,1 ppm, m,4H.

STADE CEthoxycarbonyl-1 (fluorénylidényl-9)-4 pipéridine

35 Dissoudre 0,169 mole du composé obtenu au Stade B dans un litre de toluène anhydre, et ajouter 0,676 mole de chloroformate d'éthyle et porter pendant 3 heures au reflux. Concentrer le solvant sous vide.

40 Reprendre le produit cristallisé à l'éther isopropylique.

Rendement : 70%

Point de fusion : 124 °C

45 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (60 MHz, solvant CDCl_3) : 1,2-1,5 ppm, t,3H; 3,2-3,6 ppm, t,4H; 3,6-4,0 ppm, t,4H; 4,1-4,5 ppm, q,2H; 7,3-7,6 ppm, m,4H; 7,6-8,1 ppm, m,4H.

STADE D50 chlorhydrate de (fluorénylidényl-9)-4 pipéridine

Porter pendant une heure à 60 °C un mélange de 0,01 mole du composé obtenu au stade précédent, 0,012 mole d'iodotriméthylsilane dans 4,2 ml de chloroforme. Filtrer ensuite le précipité obtenu sous argon, laver au chloroforme et le dissoudre dans 50 ml de méthanol anhydre. Ajouter 0,015 mole de sodium et 55 évaporer le méthanol. Reprendre le résidu dans l'éther éthylique et du dichlorométhane. Filtrer et ajouter au filtrat du méthanol chlorhydrique pour obtenir le produit attendu sous forme de précipité blanc.

Rendement : 85%

Point de fusion : >260 °C

STADE E

Porter à reflux un mélange de 0,6 g de carbonate de potassium, 0,0044 mole du composé préparé au Stade D et 0,0044 mole de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6 dans 40 ml de méthyl-4 pentanone-2 pendant trois heures. Ensuite concentrer le tout, reprendre dans 50 ml d'eau, extraire au dichlorométhane, sécher et concentrer. Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur colonne contenant 100 g de silice (70-230 mesh) en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (99:1 V/V). Former ensuite le chlorhydrate de la {[fluorénylidényl-9)-4 pipéridino]-3 propyl}-1 (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6 à l'aide de l'éthanol chlorhydrique.

10 Rendement : 42%

Point de fusion : 206 ° C

EXEMPLE 7

15

Dichlorhydrate de la {[bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl}-1 (pyrimidinyl-2)-4 pipérazine

20 Porter à reflux pendant 48 heures un mélange de 0,89 g de (chloro-3 propyl)-1 (pyrimidinyl-2)-4 pipérazine de 0,80 g de [bis(fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridine, 0,51 g de carbonate de potassium dans 30 ml de méthyl-4 pentanone-2 en présence de traces d'iodure de potassium. Evaporer le solvant et reprendre le résidu dans le dichlorométhane. Laver la solution à l'eau. Concentrer. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane et de méthanol (80:20 V/V).

25 On obtient 1,1 g d'huile qui est transformé en dichlorhydrate dans l'éthanol chlorhydrique.

Rendement : 69%

Point de fusion : 204 ° C

30

EXEMPLE 8

35

Dichlorhydrate de la {[bis(fluoro-4 phényl)-2,2 vinyliène]-3 pyrrolidinyl-1]-3 propyl}-1 (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6STADE A

40

(Benzyl-1 pyrrolidinyl-3)-2 acétate d'éthyle

A 0,299 mole de (benzyl-1 pyrrolidinyl-3) acetonitrile (Chem.Pharm.Bull.,(1977),25,(8),p.1911-1922) dans 150 ml d'éthanol à 95%, ajouter goutte à goutte 120 g d'acide sulfurique à 98%. Porter ensuite le mélange à reflux pendant 6 heures, refroidir l'ensemble à 10 ° C et ajouter 600 g de glace. Neutraliser avec du carbonate de sodium, extraire à l'éther éthylique, sécher sur sulfate de sodium et concentrer. Distiller ensuite sous vide pour obtenir l'ester attendu.

Rendement : 73%

Point d'ébullition : 115-125 ° C sous 0,02 mmHg

50 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, solvant $CDCl_3$) : 1,1-1,3 ppm, $t,3H$; 1,3-1,5 ppm, $m,1H$; 1,9-2,2 ppm, $m + m,1 + 1H$; 2,4 ppm, $d,2H$; 2,4-2,7 ppm, $m,3H$; 2,7-2,9 ppm, $d,1H$; 3,6 ppm, $s,2H$; 4-4,2 ppm, $q,2H$; 7,1-7,4 ppm, $m,5H$.

55

STADE B**Benzyl-1 [bis(fluoro-4 phényl)-2,2 hydroxy-2 éthyl]-3 pyrrolidine**

5 A 0,875 mole de magnésium dans 60 ml de tétrahydrofurane, ajouter une solution de 0,946 mole de bromo-4 fluorobenzène dans 500 ml de tétrahydrofurane. Porter l'ensemble 3 heures à reflux. Refroidir à 10 °C et additionner une solution de 0,218 mole du composé obtenu au stade précédent dans 150 ml de tétrahydrofurane. Porter 20 heures à reflux, puis hydrolyser à froid avec une solution de chlorure d'ammonium. Diluer avec un litre d'eau et extraire au dichlorométhane. Ajouter à la phase organique un excès d'éthanol chlorhydrique, puis un litre d'éther éthylique. Filtrer et relarguer la base pour obtenir l'alcool attendu.

Rendement : 77%

10 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (60 MHz, solvant CDCl_3) : 1,0-3,1 ppm, $\text{m}, 9\text{H}$; 3,5 ppm, $\text{s}, 2\text{H}$; 3,4-3,9 ppm, 1H échangeable; 6,6-7,7 ppm, $\text{m}, 8\text{H}$; 7,3 ppm, $\text{s}, 5\text{H}$.

STADE C

15

Benzyl-1 [bis(fluoro-4 phényl)-2,2 vinylène]-3 pyrrolidine

20 Porter à reflux pendant 4 heures un mélange de 0,169 mole du composé obtenu au Stade B, de 460 ml d'acide acétique et de 145 ml d'acide chlorhydrique à 35%. Concentrer ensuite l'acide acétique sous vide, ajouter au résidu 400 ml d'eau, 400 ml de dichlorométhane et neutraliser l'ensemble avec de l'hydroxyde de sodium. La concentration de la phase organique donne 60 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne en utilisant 800 g de silice (70-230 mesh) et comme éluant un mélange de dichlorométhane de méthanol et d'ammoniaque (99:1:0,1 V/V/V). On obtient le produit attendu.

Rendement : 80%

25 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, solvant CDCl_3) : 1,5-1,8 ppm, $\text{m}, 2\text{H}$; 1,8-2,1 ppm, $\text{m}, 1\text{H}$; 2,3 ppm, $\text{d}, 1\text{H}$; 2,4-3,0 ppm, $\text{m}, 3\text{H}$; 3,5-3,7 ppm, $\text{d}, 2\text{H}$; 5,95 ppm, $\text{d}, 1\text{H}$; 6,7-7,4 ppm, $\text{m}, 13\text{H}$.

STADE D

30

[bis(fluoro-4 phényl)-2,2 vinylène]-3 ethoxycarbonyl-1 pyrrolidine

35 Mélanger 0,136 mole du composé obtenu au Stade C avec 0,272 mole de chloroformate d'éthyle et 600 ml de toluène. Chauffer l'ensemble 4 heures à 100 °C, puis refroidir à 15 °C. Laver la phase organique avec l'acide chlorhydrique 1N, la sécher sur sulfate de sodium anhydre et concentrer sous vide. L'huile obtenue est utilisée sans purification dans l'étape suivante.

40 STADE E

Bis(fluoro-4 phényl)-1,1 (pyrrolidinyl-3)-2 vinyle

45 Porter pendant trois heures au reflux un mélange de 0,014 mole de l'huile obtenue au Stade D et 25 ml d'acide bromhydrique à 48%, puis refroidir, laver la phase aqueuse à l'éther éthylique et neutraliser avec de l'hydroxyde de sodium 2N. Extraire la phase aqueuse à l'éther éthylique et concentrer. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne contenant 50 g de silice (70-230 mesh) et en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98:2 V/V).

50 Rendement : 48%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (60 MHz, solvant DMSO-d_6) : 1,8-2,2 ppm, $\text{m}, 2\text{H}$; 2,6-3,5 ppm, $\text{m} + \text{m}, 1\text{H} + 4\text{H}$; 6,2 ppm, $\text{d}, 1\text{H}$; 7,2-7,6 ppm, $\text{m}, 8\text{H}$; 9-10 ppm, 2H échangeables.

55 STADE F

Porter à reflux un mélange de 0,017 mole de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6, de 3,4 g de carbonate de sodium, de 0,015 mole du composé obtenu au Stade E et de 100 ml de

méthyl-4 pentanone-2 pendant 8 heures. Concentrer le mélange réactionnel, ajouter 100 ml d'eau distillée et extraire l'ensemble avec 300 ml de dichlorométhane. L'huile obtenue après concentration du solvant est purifiée sur colonne chromatographique contenant 350 g de silice (70-230 mesh) en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99:1 V/V).

5 Rendement : 30%

Pour former le dichlorhydrate de la [[[bis(fluoro-4 phényl)-2,2 vinylène]-3 pyrrolidinyl-1]-3 propyl]-1 (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6, dissoudre la base dans un mélange d'acétone et d'éther éthylique et ajouter deux équivalents d'éthanol chlorhydrique. Concentrer, précipiter à l'aide de l'éther éthylique, filtrer et sécher sous vide.

10 Point de fusion : 160 °C

EXAMPLE 9

15

Chlorhydrate de la carbamoyl-8 [[(fluoro-4 phényl)phényl méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-3 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

20 STADE A

Acétyl-2 [[(fluoro-4 phényl)phényl méthylène]-4 pipéridino]-5 pentanoate d'éthyle

25

Porter à reflux 0,019 mole de la [(fluoro-4 phényl)phényl méthylène]-4 pipéridine, 0,019 mole d'acétyl-3 chloro-5 pentanoate d'éthyle bloqué sous forme cyclique (Chem.Ber.(1967),100,p.1675-1679), et 2,03 g de carbonate de sodium dans 80 ml de butanone-2. Après évaporation du solvant, reprendre le résidu dans l'eau et extraire au dichlorométhane. Ensuite procéder à la déprotection, selon la méthode décrite dans Chem.Ber.(1967),100,p.1675-1679.

30 Rendement : 40%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (60 MHz, solvant CDCl₃): 1,1-1,4 ppm, t, 3H; 1,2-2,1 ppm, m, 4H; 2,25 ppm, s, 3H; 2,0-3,0 ppm, m, 10H; 3,3-3,7 ppm, t, 1H; 4,0-4,5 ppm, q, 2H; 7,0-7,6 ppm, m, 9H.

35 STADE B

Le chlorhydrate de la carbamoyl-8 [[(fluoro-4 phényl)phényl méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-3 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine est préparé en condensant l'amino-4 carbamoyl-5 imidazole avec le composé obtenu au stade précédent selon le procédé décrit dans l'exemple 1, Stade C.

40 Rendement : 30%

Point de fusion : 245 °C

EXAMPLE 10

45

Dichlorhydrate de [[(fluoro-4 phényl)phényl méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (pyridyl-2 méthyl)-4 pipérazine dione-2,6

50

Ce composé a été préparé à partir de la [(fluoro-4 phényl)phényl méthylène]-4 pipéridine et de la (chloro-3 propyl)-1 (pyridyl-2 méthyl)-4 pipérazine dione-2,6 selon le procédé décrit dans l'exemple 6, Stade E.

Rendement : 35%

Point de fusion : 145 °C

55

EXAMPLE 11

Chlorhydrate de la [[bis(fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-3 cyano-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

5 Ce composé a été préparé à partir de la chloroéthyl-3 cyano-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine et de la [bis(fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridine selon le procédé décrit dans l'exemple 4, Stade B.

Rendement : 47%

Point de fusion : 287 °C

10

EXEMPLE 12Trichlorhydrate de la [[(fluoro-4 phényl)phényl méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-1 (pyridyl-2 méthyl)-4 pipérazine dione-2,6

15 Ce composé a été préparé à partir de la [(fluoro-4 phényl)phényl méthylène]-4 pipéridine et de la (chloro-2 éthyl)-1 (pyridyl-2 méthyl)-4 pipérazine dione-2,6 selon le procédé décrit dans l'exemple 6, Stade E.

20 Rendement : 41%

Point de fusion : 171 °C

EXEMPLE 13

25

Chlorhydrate de la carbamoyl-8 hydroxy-4 [[(méthyl-4 phényl)phényl méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-3 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

30 Ce composé a été préparé à partir de l'acétyl-2 [[(méthyl-4 phényl) phényl méthylène]-4 pipéridyl-1]-4 butyrate d'éthyle et de chlorhydrate d'amino-4 carbamoyl-5 imidazole, selon le procédé décrit dans l'exemple 1.

Rendement : 38%

Point de fusion : 260 °C

35

EXEMPLE 1440 Dichlorhydrate de la [[(bis(fluoro-4 phényl)méthylène)-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (isoquinolyl-1)-4 pipérazine

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant la (pyrimidinyl-2)-1 pipérazine par l'-(isoquinolyl-1)-1 pipérazine, on obtient le produit du titre.

45

EXEMPLE 1550 Dichlorhydrate de la [[(bis(fluoro-4 phényl)méthylène)-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (quinolyl-2)-4 pipérazine

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant la (pyrimidinyl-2)-1 pipérazine par la (quinolyl-2)-1 pipérazine, on obtient le produit du titre.

55

EXEMPLE 16

Dichlorhydrate de la {[(bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (trifluorométhyl-2 benzyl)-4 pipérazine

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant la (pyrimidinyl-2)-1 pipérazine par la (trifluorométhyl-2 benzyl)-1 pipérazine, on obtient le produit du titre.

EXAMPLE 17**10 Dichlorhydrate de la {[(bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (thiazolyl-2)-4 pipérazine**

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant la (pyrimidinyl-2)-1 pipérazine par la (thiazolyl-2)-1 pipérazine, on obtient le produit du titre.

EXAMPLE 18**20 Dichlorhydrate de la {[(bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (méthyl-4 thiazolyl-2)-4 pipérazine**

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant la (pyrimidinyl-2)-1 pipérazine par la (méthyl-4 thiazolyl-2)-1 pipérazine, on obtient le produit du titre.

EXAMPLE 19**30 Dichlorhydrate de la {[(bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (phényl-4 thiazolyl-2)-4 pipérazine**

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant la (pyrimidinyl-2)-1 pipérazine par la (phényl-4 thiazolyl-2)-1 pipérazine, on obtient le produit du titre.

EXAMPLE 20**40 Dichlorhydrate de la {[(bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (diméthyl-4,5 thiazolyl-2)-4 pipérazine**

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant la (pyrimidinyl-2)-1 pipérazine par la (diméthyl-4,5 thiazolyl-2)-1 pipérazine, on obtient le produit du titre.

EXAMPLE 21**50 Dichlorhydrate de la {[(bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl]-1 (benzothiazolyl-2)-4 pipérazine**

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant la (pyrimidinyl-2)-1 pipérazine par la (benzothiazolyl-2)-1 pipérazine, on obtient le produit du titre.

EXAMPLE 22

Chlorhydrate de la {[bis (fluoro-4 phényl) méthylène]-4 perhydroazépino]-2 éthyl}-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

5 STADE A

N,N-diméthyl amino-4 butyronitrile

10 A une solution chauffée à 80 °C de 400 g de chloro-4 butyronitrile dans 1200 ml d'éthanol pur, ajouter 420 g de diméthylamine. Après 12 heures à reflux, concentrer le solvant, y ajouter ensuite 3 litres d'éther éthylique, et éliminer le précipité formé. Concentrer le filtrat et le distiller sous 12 mm Hg.
 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant CDCl_3) : 1,75 ppm, q, 2H; 2,25 ppm, s, 6H; 2,3-2,5 ppm, t + t, 2H + 2H

15

STADE B

20 (N,N-diméthylamino-2 éthyl)-2 chloro-5 pentanenitrile

Ajouter une solution de 0,800 mole du produit obtenu au stade précédent à une solution refroidie à -85 °C de 0,800 mole de diisopropylamidure de lithium dans 600 ml de tétrahydrofurane. Laisser 20 minutes à -85 °C, puis y additionner 0,800 mole de chloro-3 iodo-1 propane pur en 5 minutes. Laisser 25 agiter pendant une heure puis hydrolyser à -80 °C avec 500 ml d'acide acétique à 3%. Concentrer sous vide, reprendre dans 250 ml d'eau, extraire au dichlorométhane, concentrer cet extrait.

Rendement : 90%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant CDCl_3) : 1,6-2,1 ppm, m, 6H; 2,2 ppm, s, 6H; 2,3-2,6 ppm, m, 2H; 2,75 ppm, m, 1H; 3,6 ppm, t, 2H

30

STADE C

35 Cyano-4 méthyl-1 perhydroazépine

Porter 12 heures à 120 °C un mélange de 140 g du produit précédent et de 850 ml de nitrobenzène, puis refroidir à 15 °C et y ajouter 2 litres d'éther éthylique. Filtrer le précipité obtenu et le rincer à l'éther. Mélanger ensuite le produit obtenu avec un litre de décanol et porter l'ensemble à reflux pendant deux 40 heures. Refroidir ensuite, extraire quatre fois avec 500 ml d'acide chlorhydrique 1N, neutraliser cet extrait à la soude et l'extraire au dichlorométhane. Distiller l'huile sous vide.

Rendement : 70%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant CDCl_3) : 1,5-2,2 ppm, m, 6H; 2,35 ppm, s, 3H; 2,5-3,0 ppm, m + m, 1H + 4H

45

STADE D

50 (méthyl-1 perhydroazépiny-4)2 acétate d'éthyle

Ce composé a été préparé à partir de cyano-4 méthyl-1 perhydroazépine, composé obtenu au stade précédent, selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 8.

Rendement : 90%

55 Point d'ébullition : 46-48 °C sous 0,03 mmHg.

STADE E

Bis (fluoro-4 phényl)-1,1 (méthyl-1 perhydroazépiny-4)-1 méthanol

Ce composé a été préparé à partir du produit obtenu au stade D et selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 8.

5 Rendement : 85%

Point de fusion : 109 ° C.

STADE F

10

[bis (fluoro-4-phényl) méthylène]-4 méthyl-1 perhydroazépine

15 Ce composé a été préparé à partir du produit obtenu au stade précédent et selon le procédé décrit au stade C de l'exemple 8.

Rendement : 75%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant CDCl_3) : 1,8 ppm, $\text{m}, 2\text{H}$; 2,3-2,5 ppm, $\text{m} + \text{s}, 2\text{H} + 3\text{H}$; 2,5-2,7 ppm, $\text{m}, 6\text{H}$; 6,9-7,15 ppm, $\text{m}, 8\text{H}$.

20

STADE G

25

[bis (fluoro-4-phényl) méthylène]-4 éthoxy-carbonyl-1 perhydroazépine

Ce composé a été préparé à partir de la [bis (fluoro-4-phényl) méthylène]-4 méthyl-1 perhydroazépine et selon le procédé décrit au stade D de l'exemple 8.

Rendement : 95%

30

STADE H

35

[bis (fluoro-4-phényl) méthylène]-4 perhydroazépine

Ce composé a été préparé à partir du produit au stade précédent et selon le procédé décrit au stade E de l'exemple 8.

Rendement : 80%

40

STADE I

45

Chlorhydrate de la [bis (fluoro-4-phényl) méthylène]-4 chloroéthyl-1 perhydroazépine

Ce composé a été préparé à partir de la [bis (fluoro-4-phényl) méthylène]-4 perhydroazépine et selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 1.

50

STADE JAcétyl-2 {[bis (fluoro-4 phényl) méthylène]-4 perhydroazépino}-4 butyrate d'éthyle

55

Ce composé a été préparé à partir du composé décrit au stade précédent et selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 1.

Rendement : 38% Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant CDCl_3) : 1,3 ppm, $\text{t}, 3\text{H}$; 1,6-1,8 ppm, $\text{m}, 2\text{H}$; 1,9-2,7 ppm, $\text{m} + \text{s} + \text{m}$, 10H + 3H + 2H; 3,55 ppm, $\text{t}, 1\text{H}$; 4,15 ppm, $\text{q}, 2\text{H}$; 6,8-7,15

ppm,m,8H.

STADE K

5 Le chlorhydrate de la {[[(bis (fluoro-4 phényle) méthylène]-4 perhydroazépino]-2 éthyl]-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine a été obtenu à partir de l'ester préparé au stade précédent et selon le procédé décrit au stade C de l'exemple 1.
 Rendement : 30%
 10 Point de fusion : > 260 ° C.

EXEMPLE 23

15 Chlorhydrate de la {[[(bis (fluoro-4 phényle)-2,2 vinylène]-3 pipéridino]-2 éthyl]-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine}

20 STADE A

(Benzyl-1 pipéridyl-3)-2 acétate d'éthyle

25 A une solution refroidie à 5 ° C de 34 g de (benzyl-1 pipéridyl-3) acétonitrile (J.Pharm.Sciences, Vol.55, N° 5, mai 1966, p.535) dans 219 g d'éthanol anhydre et 350 ml d'éther éthylique anhydre, ajouter du chlorure d'hydrogène gazeux jusqu'à saturation. Porter alors à reflux en maintenant un léger barbottage de chlorure d'hydrogène. Concentrer, reprendre le résidu dans 150 ml d'eau, y ajouter 300 ml d'éther éthylique et neutraliser la solution à l'aide d'une solution saturée de carbonate de sodium. Décanter, 30 extraire deux fois par 200 ml d'éther éthylique. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et concentrer. L'huile obtenue est chromatographiée sur 450 g de silice Merck 60 70/230 mesh, en utilisant comme éluant un mélange d'éther éthylique et d'hexane (50:50 V/V).

Rendement : 65%.

35 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant CDCl_3) : 1-1,3 ppm,t,3H; 0,7-3 ppm,m,11H; 3,45 ppm,s,2H; 3,9-4,3 ppm,q,2H; 7,3 ppm,s,5H.

STADE B

40 Chlorhydrate de benzyl-1 [bis (fluoro-4 phényle)-2,2 hydroxy-2 éthyl]-3 pipéridine

A 7,41 g de magnésium en suspension dans 20 ml de tétrahydrofurane, ajouter sous azote une solution contenant 58 g de bromo-1 fluoro-4 benzène dans 100 ml de tétrahydrofurane. Porter le mélange 45 2 heures à reflux, puis refroidir à 10 ° C et y ajouter une solution de 20 g du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans 150 ml de tétrahydrofurane. Porter 10 heures à reflux puis hydrolyser avec 80 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium à 0 ° C. Extraire 3 fois avec 200 ml d'éther éthylique, sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre et concentrer. Précipiter le monochlorhydrate formé dans l'acétone et filtrer.

50 Rendement : 80%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) : 1,0-4,2 ppm,m + m + m,2H + 4H + 7H; 6,7-7,7 ppm,m,13H.

55 STADE C

Benzyl-1 [bis (fluoro-4 phényle)-2,2 vinylène]-3 pipéridine

Porter à reflux pendant 3 heures un mélange de 21 g du produit obtenu au stade précédent, 30 ml d'acide chlorhydrique concentré et 100 ml d'acide acétique glacial. Concentrer, reprendre le résidu dans de la soude 1N et extraire au dichlorométhane. Sécher cette phase organique sur sulfate de sodium anhydre et concentrer. Recristalliser dans l'éthanol.

5 Rendement : 70%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant CDCl_3) : 1,5-3,5 ppm, $\text{m}, 9\text{H}$; 4-4,2 ppm, $\text{m}, 2\text{H}$; 5,5 ppm, $\text{d}, 1\text{H}$; 6,8-7,6 ppm, $\text{m}, 13\text{H}$.

10 STADE D

Bis (fluoro-4 phényl)-1,1 (pipéridyl-3)-2 vinyle

15 Ce composé a été préparé à partir du produit obtenu au stade C et selon le procédé décrit dans l'exemple 8 stades D et E.

Rendement : 77%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant DMSO-d_6) : 1,3-1,9 ppm, $\text{m}, 4\text{H}$; 2,3-2,6 ppm, $\text{m}, 1\text{H}$; 2,6-2,9 ppm, $\text{m}, 2\text{H}$; 3-3,2 ppm, $\text{m}, 2\text{H}$; 5,9 ppm, $\text{d}, 1\text{H}$; 7-7,5 ppm, $\text{m}, 8\text{H}$.

20

STADE E

25 Acétyl-2 {[bis (fluoro-4 phényl)-2,2 vinylène]-3 pipéridino}-4 butyrate d'éthyle

Ce composé a été préparé à partir du bis (fluoro-4 phényl)-1,1 (pipéridyl-3)-2 vinyle selon les procédés décrits dans les stades A et B de l'exemple 1.

Rendement : 35%

30

STADE H

Le chlorhydrate de la {[bis (fluoro-4 phényl)-2,2 vinylène]-3 pipéridino}-2 éthyl]-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine a été obtenu à partir du composé décrit au stade précédent selon le procédé décrit dans le stade C de l'exemple 1.

Rendement : 25%

Point de fusion : > 260 ° C.

40

EXEMPLE 24

45 Chlorhydrate de la {[bis (fluoro-4 phényl)-2,2 vinylène]-4 pyrrolidino]-3 éthyl]-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine

Pour préparer ce composé, procéder selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant la [bis (fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridine par le composé obtenu dans le stade E de l'exemple 8.

Rendement : 30%

50 Point de fusion : ≈ 265 ° C.

EXEMPLE 25

55 Chlorhydrate de la {[bis (fluoro-4 phényl) méthylène]-4 perhydroazépinyl-1]-2 éthyl]-3 dioxo-2,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinazoline

Porter 12 heures à reflux un mélange de 7,5 g de (chloro-2 éthyl)-3 dioxo-2,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinazoline, 10 g de [bis(fluoro-4 phényl) méthylène]-4 perhydroazépine, 3,4 g d'hydrogénocarbonate de sodium et 100 ml de toluène. Filtrer et concentrer sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur 500 g de silice 70-230 mesh en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque (98,4:1,5:0,1 V/V).

Le chlorhydrate correspondant est précipité dans l'acétone.

Rendement : 60%

Point de fusion : > 260 °C.

10

EXEMPLE 26

15 Chlorhydrate de la [[bis (fluoro-4 phényl) méthylène]-4 perhydroazépiny-1]-2 éthyl]-3 chloro-7 dioxo-2,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinazoline.

En procédant comme il est décrit dans l'exemple 25 mais en remplaçant la (chloro-2 éthyl)-3 dioxo-2,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinazoline par la (chloro-2 éthyl)-3 chloro-7 dioxo-2,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinazoline, on obtient le produit du titre.

20 Point de fusion : 260 °C.

EXEMPLE 27

25

Chlorhydrate de la [[bis (fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-2 dihydro-1,2 oxo-1 phtalazine

30 STADE ADihydro-1,2 oxo-1 [(tétrahydropyrannyl-2) éthoxy]-2 phtalazine

35 Ajouter une solution de 41,5 g d'hydroxyde de potassium dans 53 ml d'eau à une solution de 61 g de dihydro-1,2 oxo-1 phtalazine dans 430 ml diméthylsulfoxyde. Après une heure, y additionner rapidement 130 g de (bromo-2 éthoxy)-2 tétrahydropyranne et laisser agiter à 20 °C pendant 48 heures. Etendre alors la solution obtenue dans 1200 ml d'eau, extraire au dichlorométhane, sécher sur sulfate de sodium anhydre et concentrer.

40 Rendement : 80%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant CDCl₃) : 1,3-2 ppm, m, 6H; 3,3-4,8 ppm, m + m, 1H + 6H; 7,6-7,9 ppm, m, 3H; 8,15 ppm, s, 1H; 8,4 ppm, m, 1H.

45 STADE B(chloro-2 éthyl)-2 dihydro-1,2 oxo-1 phtalazine

50 Porter 12 heures à 50 °C un mélange de 90 g du produit obtenu au stade A, 600 ml d'acide acétique pur, 300 ml de tétrahydrofurane et 150 ml d'eau. Concentrer sous vide et purifier l'huile obtenue par chromatographie sur 1400 g de silice 60 (70-230 mesh) en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque (99:1:1 V/V).

L'huile obtenue est mélangée avec 400 ml de chloroforme et 35 g de chlorure de thionyle, et chauffée 55 3 heures à reflux. Concentrer, et recristalliser le solide obtenu dans l'éther isopropylique.

Rendement : 45%

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, solvant CDCl₃) : 3,95 ppm, t, 2H; 4,6 ppm, t, 2H; 7,15-7,9 ppm, m, 3H; 8,2 ppm, s, 1H; 8,4 ppm, m, 1H.

STADE C

Porter 24 heures à reflux un mélange de 6,5 g du composé obtenu au stade précédent, 8 g de [bis (fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridine, 7,1 g d'hydrogénocarbonate de sodium et 200 ml de toluène.

5 Filtrer, concentrer, purifier l'huile obtenue par chromatographie sur 600 g de silice 60 (70-230 mesh) en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque (99:1:0,1 V/V).

Former ensuite le chlorhydrate du produit dans l'acétone à l'aide d'acide chlorhydrique.

Rendement : 40%

Point de fusion : 170-172 °C.

10

15

20

25

30

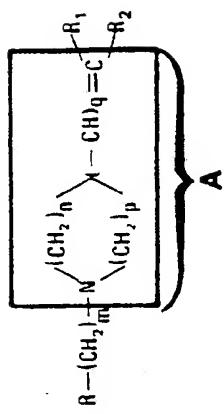
35

40

45

50

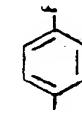
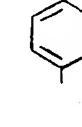
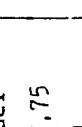
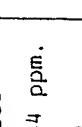
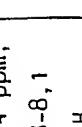
55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55TABLEAU I
COMPOSES DE FORMULE GENERALE I

EXEMPLE N°	R	■	A	R1	R2	SPECTRE R.M.N. (SOLVANT)
1		2				RMN-1H (DMSO-d6) sel 2,6 ppm, s, 3H; 2,0-3,8 ppm, m, 12H; 6,9-7,7 ppm, m, 8H; 8,2 ppm, s, 1H.
2		2				RMN-1H (DMSO-d6) sel 2,0-5,0 ppm, m, 19H; 7,0-7,6 ppm, m, 13H
3		2				RMN-1H (DMSO-d6) sel 2,6 ppm, s, 3H; 2,0-3,8 ppm, m, 12H; 6,9-7,7 ppm, m, 9H; 8,2 ppm, s, 1H

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

TABLEAU I
SUITE 1

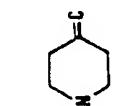
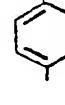
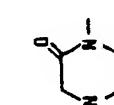
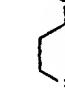
EXEMPLE N°	R	A	R1	R2	SPECTRE R.M.N. (SOLVANT)
4					RMN-1H (DMSO-d6) sel 2,3-4,1 ppm, m, 15H; 7-7,75 ppm, m, 9H; 8,2 ppm, m, 1H
5					RMN-1H (DMSO-d6) sel 1,5-2,5 ppm, m, 6H; 2,5-4 ppm, m, t+g, 8,2+2H; 6,8-7,5 ppm, m, 13H; 10,5-11,5 ppm, m, 1H échangeable
6					RMN-1H (DMSO-d6) sel 1,6-2,4 ppm, m, 2H; 2,6-4 ppm, t+g, 2+2H, 2+2+4+10H; 6,8-8,1 ppm, m, 12H; 11-12 ppm, 1H échangeable

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

TABLEAU I
SUITE II

EXEMPLE N°	R	A	R1	R2	SPECTRE R.M.N. (SOLVANT)
7		3			RMN-1H (DMSO-d6) sel 2-2,8 ppm, m, 2H; 2,8-4 ppm, m, 20H; 4,5-5 ppm, 1H échangeable; 6,7-7 ppm, t, 1H; 7,1-7,5 ppm, m, 8H; 8,5 ppm, d, 2H; 11-12,2 ppm, 1H échangeable
8		3			RMN-1H (CDCl3) base 1,5-2,1 ppm, m, 4H; 2,2-3,1 ppm, m, 7H; 3,45 ppm, s, 4H; 3,6-4,1 ppm, t, 2+2H; 5,9-6,2 ppm, d, 1H; 6,5-8 ppm, m, 12H
9		3			RMN-1H (DMSO-d6) sel 1,7-2 ppm, m, 2H; 2,3-2,7 ppm, s+m, 3+2H; 2,7-3,2 ppm, m, 4H; 3,3-4 ppm, m, 6H; 6,9-7,5 ppm, m, 9H; 8,1 ppm, s, 1H; 10,3-10,6 ppm, 2H échangeables; 11,5 ppm, 1H échangeable

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55TABLEAU 1
SUITE III

EXEMPLE N°	R	A	R ₁	R ₂	SPECTRE R.M.N. (SOLVANT)
10		3			RMN-¹H (D₂O) sel 1,5-4,0 ppm, s+q+q+q, 4+2+10+2H; 4,1 ppm, s, 2H; 6,5-7,5 ppm, q, 9H; 7,7-8,1 ppm, q, 2H; 8,3-8,7 ppm, q, 2H
11	2				RMN-¹³C (DMSO-d₆) sel 17,2 ppm; 19,5 ppm; 27,8 ppm; 51,9 ppm; 53,4 ppm; 101,0 ppm; 111,5 ppm; 114,8 ppm; 115,1 ppm; 126,4 ppm; 130,4 ppm; 131,0 ppm; 135,5 ppm; 137,3 ppm; 137,7 ppm; 151,07 ppm; 155,5 ppm; 161,3 ppm

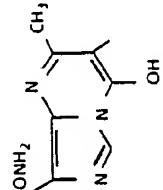
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

TABLEAU I
SUITE IV

EXEMPLE N°	R	A	R ₁	R ₂	SPECTRE R.M.N. (SOLVANT)
12		2			RMN-¹H (DMSO-d ₆) sel 2,4-3,9 ppm, m, 6+4H; 3,9 ppm, s, 4H; 3,9-4,3 ppm, m, 2H; 4,4 ppm, s, 2H; 7,1-7,6 ppm, m, 9H; 8-9,1 ppm, m, 4H; 10,5-11,6 ppm, 3H échangeables
13		2			RMN-¹³C (DMSO-d ₆) sel 17,3 ppm; 19,7 ppm; 20,5 ppm; 27,8 ppm; 52,2 ppm; 53,7 ppm; 101,1 ppm; 115,2 ppm; 123,4 ppm; 126,7 ppm; 128,2 ppm; 128,8 ppm; 128,9 ppm; 129,0 ppm; 132,6 ppm; 136,0 ppm; 137,9 ppm; 138,2 ppm; 141,3 ppm; 151,2 ppm; 155,8 ppm; 164,3 ppm

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

TABLEAU I
SUITE V

EXEMPLE N°	R	m	A	R1	R2	SPECTRE R.M.N. (SOLVANT)	RMN-13C (DMSO-d6) sel
							<chem>17,4</chem> ppm; <chem>19,9</chem> ppm; <chem>22,7</chem> ppm; <chem>28,5</chem> ppm; <chem>30,6</chem> ppm; <chem>52,5</chem> ppm; <chem>54,1</chem> ppm; <chem>54,2</chem> ppm; <chem>100,3</chem> ppm; <chem>114,9</chem> ppm; <chem>115,1</chem> ppm; <chem>115,2</chem> ppm; <chem>123,3</chem> ppm; <chem>130,6</chem> ppm; <chem>132,7</chem> ppm; <chem>135,2</chem> ppm; <chem>137,3</chem> ppm; <chem>138,2</chem> ppm; <chem>138,3</chem> ppm; <chem>151,1</chem> ppm; <chem>155,9</chem> ppm; <chem>159,7</chem> ppm; <chem>162,2</chem> ppm; <chem>164,3</chem> ppm
							
22					2		

5

10

15

20

25

30

35

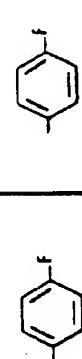
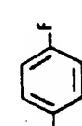
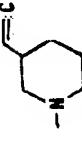
40

45

50

55

TABLEAU I
SUITE VI

EXEMPLE N°	R	m	A	R1	R2	SPECTRE R.M.N. (SOLVANT)	RMN-13C (DMSO-d6) sel
23							17,2 ppm; 19,3 ppm; 21,9 ppm; 28,2 ppm; 34,8 ppm; 51,2 ppm; 54,5 ppm; 54,6 ppm; 99,9 ppm; 115,5 ppm; 123,4 ppm; 128,8 ppm; 131,2 ppm; 132,5 ppm; 134,9 ppm; 137,6 ppm; 141,0 ppm; 151,4 ppm; 155,9 ppm; 160,2 ppm; 162,8 ppm; 164,3 ppm
2							

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55TABLEAU I
SUITE VII

EXEMPLE N°	R	m	A	R1	R2	SPECTRE R.M.N. (SOLVANT)
24		2				<p>RMN-13C (DMSO-d6) sel</p> <p>17,2 ppm; 21,1 ppm; 29,8 ppm; 31,0 ppm; 52,2 ppm; 53,0 ppm; 57,0 ppm; 115,0 ppm; 115,4 ppm; 123,4 ppm; 128,6 ppm; 130,2 ppm; 132,5 ppm; 134,9 ppm; 137,6 ppm; 140,6 ppm; 151,7 ppm; 155,8 ppm; 159,8 ppm; 163,0 ppm; 164,3 ppm</p>
25		2				<p>RMN-1H (DMSO-d6) sel</p> <p>1,95 ppm, 2H; 2,2-2,8 ppm, 4H; 3,0-3,7 ppm, 6H; 4,3 ppm, 2H; 7,0-7,3 ppm, 10H; 7,7 ppm, tdd, 1H; 7,95 ppm, 1H, 1H; 2H échangeables à 10,3 et 11,65 ppm</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

TABLEAU I
SUITE VIII

EXEMPLE N°	R	■	A	R ₁	R ₂	SPECTRE R.M.N. (SOLVANT)	
						RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) sel 1,9 ppm, m, 2H; 2,2-2,8 ppm, m, 4H; 3,0-3,7 ppm, m, 6H; 4,2 ppm, m, 2H; 7,05-7,30 ppm, m, 10H; 7,9 ppm, d, 1H; 2H échan- geables à 10,1 et 11,8 ppm	RMN- ¹ H (CDCl ₃) base 2,6 ppm, m, 2H; 2,85 ppm, m, 2H; 3,05 ppm, m, 2H; 3,5 ppm, t, 2H; 3,7 ppm, t, 2H; 4,8 ppm, t, 2H; 7,0 ppm, m, 8H; 7,6-7,9 ppm, m, 3H; 8,2 ppm, s, 1H; 8,4 ppm, dd, 1H
26		2					
27		2					

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

5

EXEMPLE 28

10

Antagonisme à l'histamine

Des cobayes albinos mâles (350-400 g), soumis à une diète hydrique pendant 18 heures avant l'essai, sont anesthésiés au carbamate d'éthyle à la dose de 1,25 g/kg par voie intrapéritonéale. Un cathéter est introduit dans une artère carotide pour mesurer la pression artérielle au moyen d'une cellule de pression P23ID reliée à un enregistreur Gould 2400 ®. Un autre cathéter est introduit dans une veine jugulaire et sert à injecter les composés à tester. La trachée est canulée et le cobaye est mis en respiration assistée à l'aide d'un respirateur Havard pour petits animaux.

La température du cobaye est maintenue aux environs de 37 °C à l'aide d'une lampe chauffante. Une aiguille piquée dans la canule trachéale est reliée à une cellule de pression P50 permettant d'enregistrer la pression trachéale.

Les cobayes sont prétraités par la d-Tubocurarine (1 mg/kg i.v.). On injecte ensuite l'histamine à la dose de 10 µg/Kg par voie veineuse. Cette dose provoque une bronchoconstriction et entraîne une augmentation de la pression trachéale. Les injections de l'histamine sont répétées plusieurs fois à 10 minutes d'intervalle jusqu'à stabilisation de la réponse. Les composés de l'invention sont ensuite injectés par voie i.v. à doses cumulatives et la dose inhibant de 100% l'augmentation de la pression trachéale causée par l'injection de l'histamine (ID₁₀₀) est recherchée. L'ID₁₀₀ des composés de l'invention est entre 20 et 250 µg/kg.

30

EXEMPLE 29

35

Antagonisme 5HT₂

Des rats Sprague-Dawley mâles (350-400 g) sont anesthésiés au pentobarbital par voie i.p. (45 mg/kg). La trachée est canulée et les animaux sont placés en respiration artificielle. Les nerfs vagaux sont sectionnés. Un cathéter est placé dans une artère carotide pour enregistrer la pression artérielle. Un second cathéter est placé dans la veine du pénis et sert aux injections. On prend la température des animaux et on la maintient à 37 °C. Les rats sont prétraités par la d-tubocurarine (1 mg/kg i.v.) et la prazosine (1 mg/kg i.v.). La 5-hydroxytryptamine est injectée à la dose de 100 µg/kg i.v. 2 fois à 10 minutes d'intervalle de façon à déterminer l'élévation de la pression artérielle systolique de chaque rat. 10 minutes après, on injecte les composés de l'invention à la dose la plus faible et l'injection de la 5-hydroxytryptamine est refaite minutes après. 3 ou 4 doses cumulatives des composés de l'invention sont testées de la même manière. On calcule les pourcentages de la réponse hypertensive, obtenus aux différentes doses afin de déterminer l'ID₅₀, dose inhibant de 50% la réponse hypertensive. Les résultats de cette étude sont indiqués dans le Tableau II.

50

55

TABLEAU II

COMPOSE	ID ₅₀ (μ g/kg i.v.)
EXEMPLE 1	13,0
EXEMPLE 3	24,0
EXEMPLE 5	34,0
EXEMPLE 6	39,0
EXEMPLE 10	8,2
EXEMPLE 13	27,0

5

10

15

EXEMPLE 30

20

Antagonisme α_1

Des rats Sprague-Dawley de sexe mâle (300-400 g) ayant subi une diète hydrique, sont anesthésiés à l'éther éthylique. Une canule est placée dans la trachée. La moelle épinière est détruite au moyen d'une tige en acier et la respiration artificielle immédiatement commencée. Les nerfs vagaux sont sectionnés. Les artères carotides sont ligaturées, un cathéter est placé dans l'une d'elles pour enregistrer la pression artérielle. Un second cathéter est placé dans la veine du pénis et sert aux injections. On prend la température des animaux et on la maintient à 36 °C. Les rats sont prétraités par un β -bloquant (Tertatolol 100 μ g/kg i.v.). La phényléphrine est injectée à la dose de 4 μ g/kg i.v.. Deux injections identiques sont faites à 10 minutes d'intervalle. Les composés de l'invention sont injectés à la dose la plus faible et l'injection de phényléphrine est refaite 10 minutes après. 3 ou 4 doses cumulatives des composés de l'invention sont testées de la même manière. On calcule les pourcentages d'inhibition de la réponse hypertensive, obtenus aux différentes doses afin de déterminer l'ID₅₀.

35 Les résultats de cette étude sont donnés dans le Tableau III.

TABLEAU III

COMPOSE	ID ₅₀ (μ g/kg)
EXEMPLE 1	>5000
EXEMPLE 3	>5000
EXEMPLE 4	>5000
EXEMPLE 8	5300
EXEMPLE 9	>5000
EXEMPLE 11	>5000
EXEMPLE 13	3050
EXEMPLE 23	>5000
EXEMPLE 24	>5000
EXEMPLE 25	3050

40

45

50

55

EXEMPLE 31

Antagonisme 5HTP

5 On utilise 4 rats Wistar femelles (270 ± 30 g) étant à jeun depuis environ 24 heures. Au début de l'essai on leur administre la solution "contrôle" ou les solutions des composés à tester et par gavage, on leur administre une solution de la 5-hydroxytryptophane à la dose de 320 mg/kg. Les animaux sont ensuite mis en observation dans des cages transparentes. Lors de l'étude trois paramètres sont évalués : Le "forepaw treading", le "flat body posture" et le "head-twitches". Le "forepaw treading" correspond à un pédalage des membres antérieurs. Ce paramètre est mesuré 80 minutes après l'administration de la 1,5-hydroxytryptophane et pendant une période d'observation de dix minutes. Ce temps est divisé en périodes de 5 secondes et si un mouvement est observé sous cette période le score de 1 est noté, le maximum de score étant de 30 pour les 10 minutes d'observation et pour chaque animal.

10 15 Le paramètre "Head-twitches" est relatif au nombre de secousses de la tête des animaux observées pendant 10 minutes. Ce paramètre est évalué 90 minutes après l'administration de la 1,5-hydroxytryptophane et pendant une période de 10 minutes. Le "flat body posture" correspond à un aplatissement du corps qui dure plus de 10 minutes. Ce paramètre est évalué pendant tout le temps d'observation des animaux. Les résultats de ces études qui sont indiqués dans les Tableaux IV à VI démontrent que les composés de l'invention sont des antagonistes puissants de 5-HTP. Les résultats présentés dans le Tableau VI démontrent aussi que les composés de l'invention sont bien absorbés par voie orale, ce qui constitue un avantage très important en thérapeutique.

TABLEAU IV

Antagonisme 5-HTP Composés testés par voie intrapéritonéale			
COMPOSE	DE ₅₀ (mg/kg)		
	FPT *	FBP **	HT ***
EXAMPLE 1	2.5	0.08	0.63
EXAMPLE 2	1.25	1.25	5

35 FPT * = fore-paw treading
 FBP ** = flat body posture
 HT *** = head-twitches

40

TABLEAU V

Antagonisme 5-HTP Composés testés par voie subcutanée			
COMPOSE	DE ₅₀ (mg/kg)		
	FPT *	FBP **	HT ***
EXAMPLE 3	10	10	10
EXAMPLE 7	5	5	>10
EXAMPLE 10	1.25	0.16	40

55 FPT * = fore-paw treading
 FBP ** = flat body posture
 HT *** = head-twitches

TABLEAU VI

Antagonisme 5-HTP Composés testés par voie orale			
COMPOSE	DE ₅₀ (mg/kg)		
	FPT *	FBP **	HT ***
EXEMPLE 1	10	0.16	>10
EXEMPLE 4	1.25	1.25	10
EXEMPLE 6	5	2.5	5
EXEMPLE 11	5	1.25	10

FPT* = fore-paw treading

FBP ** = flat body posture

HT = head-twitches

EXAMPLE 32

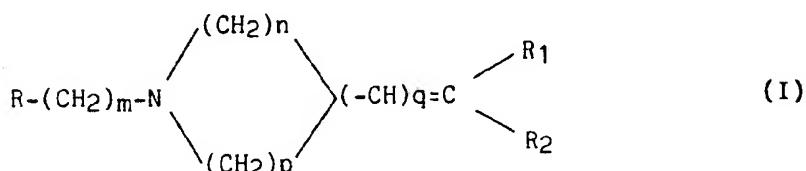
Comprimés dosés à 10 mg de chlorhydrate de la {[bis(fluoro-4-phényl)méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl]-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine [B E P M P F I P]

B.F.P.M.P.E.I.P.	10 g
Amidon de blé	100 g
Amidon de maïs	20 g
Stéarate de magnésium	15 g
Talc	20 g

pour 1000 comprimés à 10 mg de principe actif.

Revendications

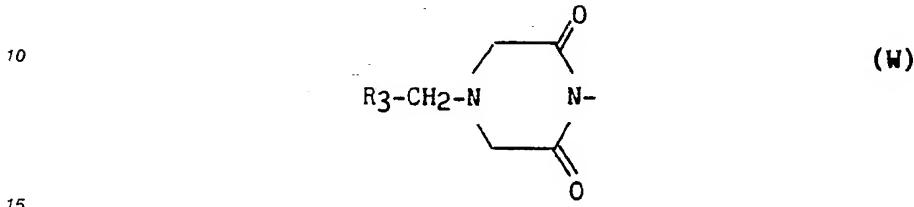
1. Composés de formule générale I :



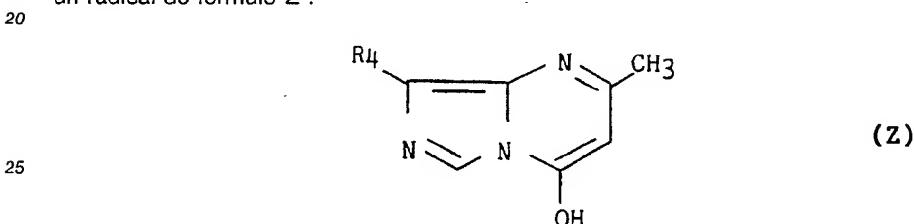
dans laquelle

55 - m représente un nombre entier de 2 à 4,
- n et p identiques ou différents représentent un nombre entier égal à 1, 2 ou 3, à la condition que la somme de n et de p soit supérieure ou égale à 3, et inférieure ou égale à 5,
- q représente 0 ou 1

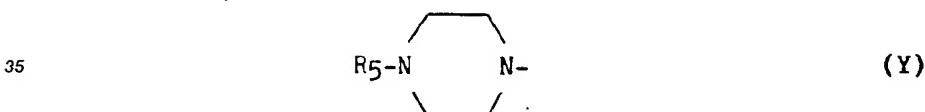
- R représente un radical tétrahydro-1,2,3,4 quinazolyde-3 (éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un ou plusieurs atomes d'halogènes, par des radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou des radicaux alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical dioxo-1,3 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H pyrazino [1,2-b] isoquinolyle-2, un radical dihydro-1,2 oxo-1 phtalazinyle-2 (éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un ou plusieurs atomes d'halogènes, par des radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou des radicaux alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical dioxo-2,6 pipérazinyle-1 de formule W :



(dans laquelle R₃ représente un radical pyridyle-2 ou un radical phényle éventuellement substitué avec un ou plusieurs atomes d'halogène ou des radicaux alkyle ou alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical de formule Z :



30 (dans laquelle R₄ représente un radical carbamoyle, un radical cyano, un radical hydroxycarbonyle, ou un radical alcooxycarbonyle de 1 à 6 atomes de carbone), ou un radical de formule Y :



40 (dans laquelle R₅ représente un radical pyrimidinyl-2, un radical isoquinolyl-1, un radical quinolyl-2, un radical pyridyl-2, un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone comportant un ou plusieurs atomes d'halogène-, un radical thiazolyl-2 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un radical phényle-, ou un radical benzothiazolyl-2),

45 - R₁ et R₂

soit

identiques ou différents représentent chacun un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone, soit

50 R₁ représente un radical phényle et R₂ un radical pyridyle-2 (chacun de ces deux radicaux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone), soit

55 R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical fluorène, leurs stéréoisomères possibles et leurs sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

2. La {[bis(fluoro-4 phényle) méthylène]-4 pipéridino}-2 éthyl]-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable.

3. La {[bis(fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl}-1 (pyrimidinyl-2)-4 pipérazine, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable.

4. La (fluoro-2 benzyl)-4 {[[(fluoro-4 phényl) phényl méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl}-1 pipérazine dione-2,6, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable.

5. La {[[(fluoro-4 phényl) phényl méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl}-1 (pyridyl-2 méthyl)-4 pipérazine dione-2,6, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable.

6. Procédé de préparation des composés de la formule générale I, selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

soit

l'on condense

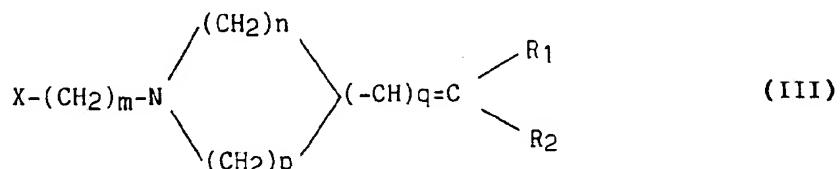
ou bien

une amine de formule générale II :

RH (II)

dans laquelle R a la même signification que pour la formule I selon la revendication 1, avec un composé de formule générale III :

20



25

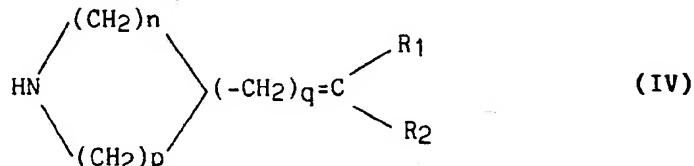
dans laquelle X représente un atome d'halogène, un radical mésyloxy, ou un radical tosyloxy et m, n, p, q, et R₁ et R₂, ont la même signification que, pour la formule I, selon la revendication 1, pour former les

30 composés de formule générale I selon la revendication 1,

ou bien

une amine de formule IV:

35



40

dans laquelle R₁, R₂, n, p, q ont la même signification que pour la formule I, selon la revendication 1, avec un composé de formule V :

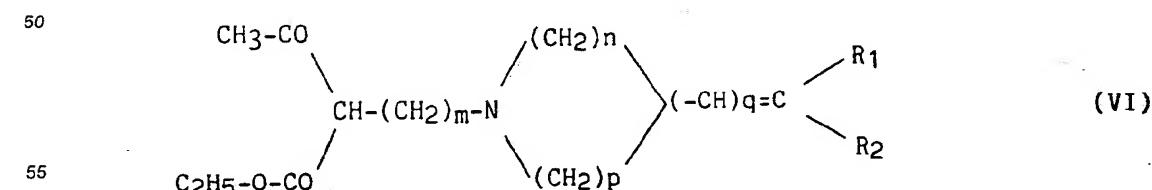
$\text{R} - (\text{CH}_2)_m - \text{X}$ (V)

45 dans laquelle X a la signification indiquée pour la formule III et R et m ont la même signification que pour la formule I selon la revendication 1, pour former les composés de formule I,

soit

l'on cyclise un dérivé de l'amino-4 imidazole avec un composé de formule VI:

50



55

dans laquelle m, n, p, q, R₁, R₂, ont la signification donnée pour la formule I, selon la revendication 1,

pour former les composés de la formule I dans laquelle R comprend un groupement imidazo [1,5a] pyrimidine et m, n, p, q, R₁, R₂ ont la signification indiquée pour la formule I, selon la revendication 1, lesquels ensuite

si l'on désire, on sépare en leurs stéréoisomères possibles et/ou salifiés par un acide organique ou minéral, pharmaceutiquement acceptable pour former les sels d'addition correspondants.

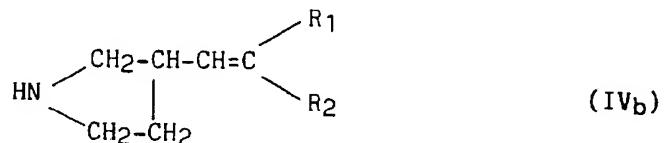
7. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 renfermant le principe actif à la dose de 0,5 à 10 100 mg.

9. Composition pharmaceutique selon les revendications 7 et 8 renfermant comme principe actif au moins un composé selon les revendications 1 à 5 utilisable dans le traitement des maladies nécessitant des antagonistes de l'histamine et de la sérotonine.

10. Les amines de formule IV_b :

15



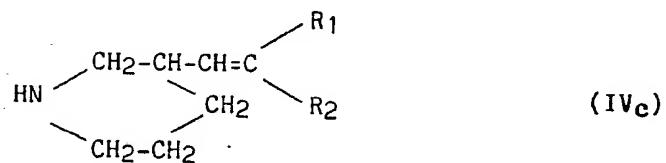
20

dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I selon la revendication 1, utiles comme intermédiaires à la préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1.

25

11. Les amines de formule IV_c :

30

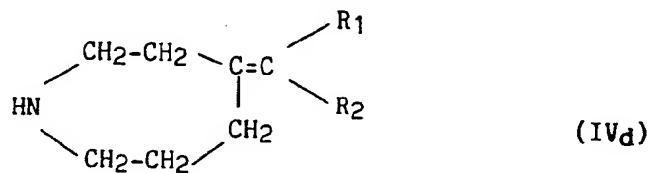


35

dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I selon la revendication 1, utiles comme intermédiaires à la préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1.

12. Les amines de formule IV_d :

40



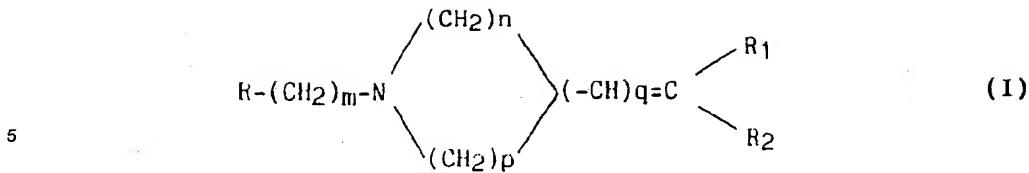
dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I selon la revendication 1, utiles comme intermédiaires à la préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1.

50

Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR

1. Procédé de préparation des composés de formule générale I :

55

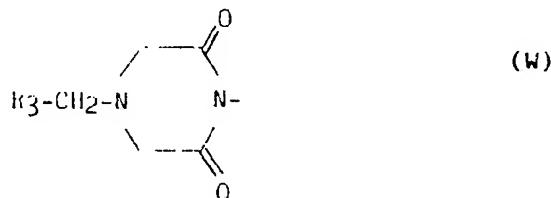


dans laquelle

10 - m représente un nombre entier de 2 à 4,
- n et p identiques ou différents représentent un nombre entier égal à 1, 2 ou 3, à la condition que la somme de n et de p soit supérieure ou égale à 3, et inférieure ou égale à 5,
- q représente 0 ou 1
- R représente un radical tétrahydro-1,2,3,4 quinazolyde-3 (éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un ou plusieurs atomes d'halogènes, par des radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou des radicaux alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical dioxo-1,3,4,6,11,11a-2H pyrazino [1,2-b] isoquinolyle-2, un radical dihydro-1,2 oxo-1 phthalazinyle-2 (éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un ou plusieurs atomes d'halogènes, par des radicaux alkyl de 1 à 6 atomes de carbone ou des radicaux alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical dioxo-2,6 pipérazinyle-1 de formule W :

20

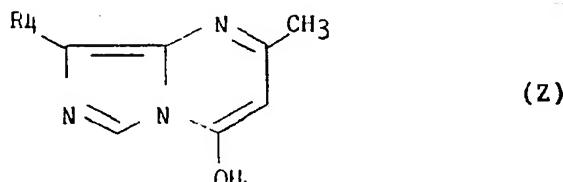
25



30 (dans laquelle R₃ représente un radical pyridyle-2 ou un radical phényle éventuellement substitué avec un ou plusieurs atomes d'halogène ou des radicaux alkyle ou alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone),
un radical de formule Z :

35

40



45

(dans laquelle R₄ représente un radical carbamoyle, un radical cyano, un radical hydroxycarbonyle, ou un radical alcoxycarbonyle de 1 à 6 atomes de carbone),

ou un radical de formule Y :

50



55

(dans laquelle R₅ représente un radical pyrimidinyl-2, un radical isoquinolyl-1, un radical quinolyl-2, un radical pyridyl-2, un radical benzyle -éventuellement substitué par un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone comportant un ou plusieurs atomes d'halogène-, un radical thiazolyl-2 -éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un radical phényle-, ou un radical benzothiazolyl-2),

- R₁ et R₂
soit

identiques ou différents représentent chacun un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone, soit

5 R₁ représente un radical phényle et R₂ un radical pyridyle-2 (chacun de ces deux radicaux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone), soit

10 R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical fluorène, leurs stéréoisomères possibles et leurs sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

caractérisé en ce que :

soit

l'on condense

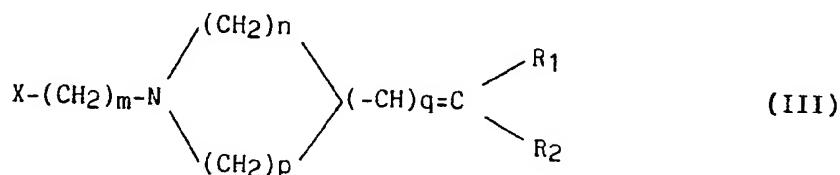
ou bien

15 une amine de formule générale II :

RH (II)

dans laquelle R a la même signification que pour la formule I, avec un composé de formule III :

20



25

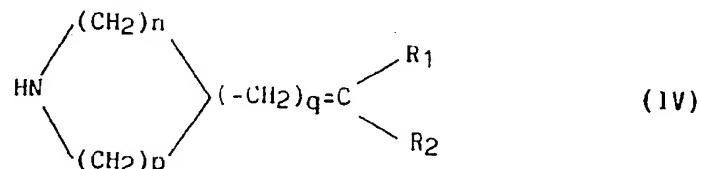
dans laquelle X représente un atome d'halogène, un radical mésyloxy, ou un radical tosyloxy et m, n, p, q, et R₁ et R₂, ont la même signification que, pour la formule I, pour former les composés de formule générale

30

I, ou bien

une amine de formule IV:

35



40

dans laquelle R₁, R₂, n, p, q ont la même signification que pour la formule I, avec un composé de formule V :

R - (CH₂)_m - X (V)

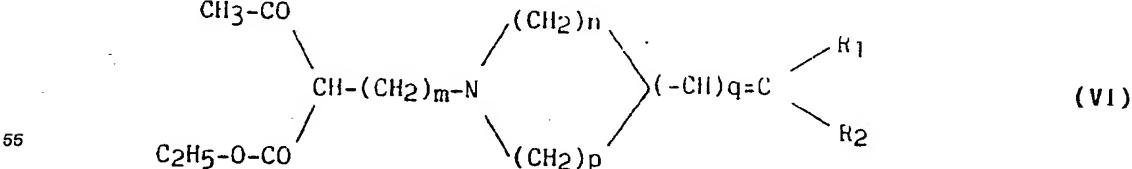
45

dans laquelle X a la signification indiquée pour la formule III et R et m ont la même signification que pour la formule I, pour former les composés de formule I,

soit

l'on cyclise un dérivé de l'aminoo-4 imidazole avec un composé de formule VI:

50



55

dans laquelle m, n, p, q, R₁, R₂, ont la signification donnée pour la formule I,

pour former les composés de la formule I dans laquelle R comprend un groupement imidazo [1,5a] pyrimidine et m, n, p, q, R₁, R₂ ont la signification indiquée pour la formule I,

lesquels ensuite

si l'on désire, on sépare en leurs stéréoisomères possibles et/ou salifiés par un acide organique ou minéral, 5 pharmaceutiquement acceptable pour former les sels d'addition correspondants.

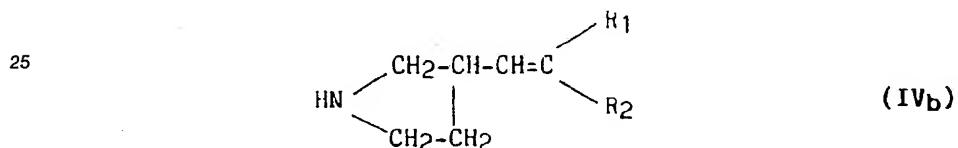
2. La {[bis(fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridino]-2 éthyl}-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable, lorsque préparée selon le procédé de la revendication 1 ou un procédé chimique équivalent.

3. La {[bis(fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl}-1 (pyrimidinyl-2)-4 pipérazine, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable, lorsque préparée selon le procédé de la revendication 1 ou un procédé chimique équivalent.

4. La (fluoro-2 benzyl)-4 {[[(fluoro-4 phényl) phényl méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl}-1 pipérazine dione-2,6, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable, lorsque préparée selon le procédé de la revendication 1 ou un procédé chimique équivalent.

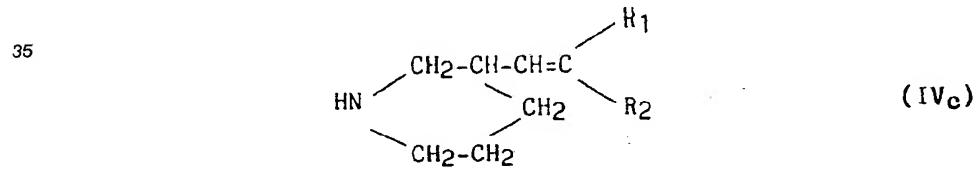
5. La {[[(fluoro-4 phényl) phényl méthylène]-4 pipéridino]-3 propyl}-1 (pyridyl-2 méthyl)-4 pipérazine dione-2,6, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable, lorsque préparée selon le procédé de la revendication 1 ou un procédé chimique équivalent.

6. Les amines de formule IV_b :



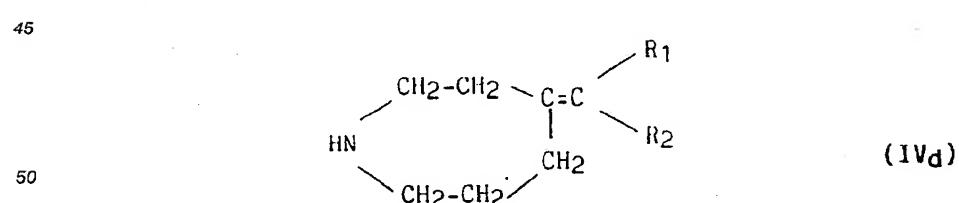
30 dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I selon la revendication 1, utiles comme intermédiaires à la préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1.

7. Les amines de formule IV_c :



40 dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I selon la revendication 1, utiles comme intermédiaires à la préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1.

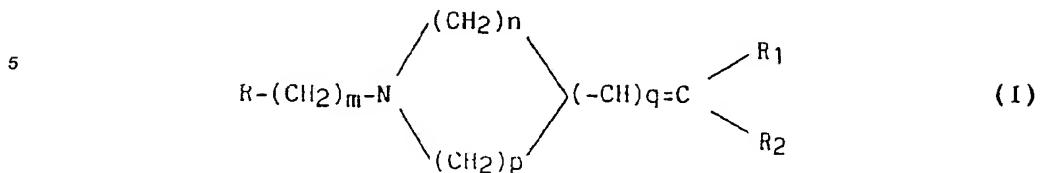
8. Les amines de formule IV_d :



50 dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I selon la revendication 1, utiles comme intermédiaires à la préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES

1. Procédé de préparation des composés de formule générale I :



10

dans laquelle

- m représente un nombre entier de 2 à 4,
- n et p identiques ou différents représentent un nombre entier égal à 1, 2 ou 3, à la condition que la somme de n et de p soit supérieure ou égale à 3, et inférieure ou égale à 5,

15

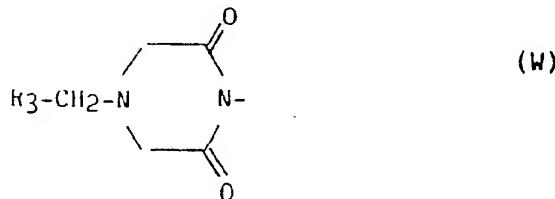
- q représente 0 ou 1

- R représente un radical tétrahydro-1,2,3,4 quinazolyde-3 (éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un ou plusieurs atomes d'halogènes, par des radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou des radicaux alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical dioxo-1,3 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H pyrazino [1,2-b] isoquinolyle-2, un radical dihydro-1,2 oxo-1 phtalazinyle-2 (éventuellement substitué sur le cycle

20

benzénique par un ou plusieurs atomes d'halogènes, par des radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou des radicaux alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical dioxo-2,6 pipérazinyle-1 de formule W :

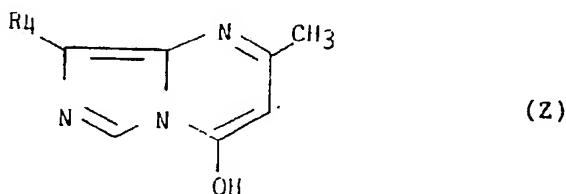
25



30

(dans laquelle R3 représente un radical pyridyle-2 ou un radical phényle éventuellement substitué avec un ou plusieurs atomes d'halogène ou des radicaux alkyle ou alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone), un radical de formule Z :

35



40

45 (dans laquelle R4 représente un radical carbamoyle, un radical cyano, un radical hydroxycarbonyle, ou un radical alcoxycarbonyle de 1 à 6 atomes de carbone), ou un radical de formule Y :

50



55

(dans laquelle R5 représente un radical pyrimidinyl-2, un radical isoquinolyl-1, un radical quinolyl-2, un radical pyridyl-2, un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone comportant un ou plusieurs atomes d'halogène-, un radical thiazolyl-2 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un radical phényle-, ou un radical benzothiazolyl-2),

- R₁ et R₂

soit

identiques ou différents représentent chacun un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

5 soit

R₁ représente un radical phényle et R₂ un radical pyridyle-2 (chacun de ces deux radicaux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone),

soit

10 R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical fluoréné, leurs stéréoisomères possibles et leurs sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable, caractérisé en ce que :

soit

15 l'on condense

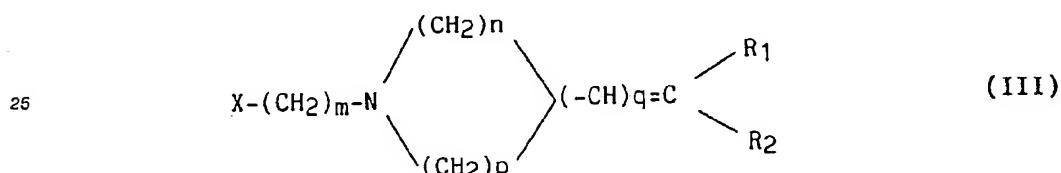
ou bien

une amine de formule générale II :

RH (II)

dans laquelle R a la même signification que pour la formule I,

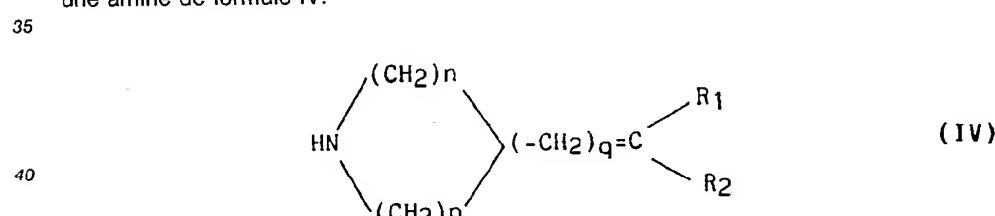
20 avec un composé de formule générale III :



30 dans laquelle X représente un atome d'halogène, un radical mésyloxy, ou un radical tosyloxy et m, n, p, q, et R₁ et R₂, ont la même signification que, pour la formule I, pour former les composés de formule générale I,

ou bien

une amine de formule IV:



45 dans laquelle R₁, R₂, n, p, q ont la même signification que pour la formule I,

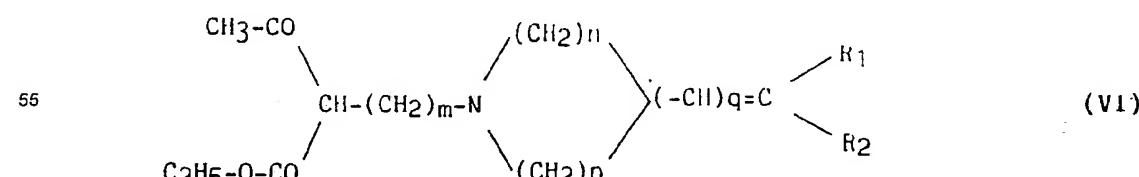
avec un composé de formule V :

R - (CH₂)_m - X (V)

dans laquelle X a la signification indiquée pour la formule III et R et m ont la même signification que pour la formule I, pour former les composés de formule I,

soit

50 l'on cyclise un dérivé de l'aminoo-4 imidazole avec un composé de formule VI:



dans laquelle m, n, p, q, R₁, R₂, ont la signification donnée pour la formule I,
pour former les composés de la formule I dans laquelle R comprend un groupement imidazo [1,5a] pyrimidine et m, n, p, q, R₁, R₂ ont la signification indiquée pour la formule I,

lesquels ensuite

5 si l'on désire, on sépare en leurs stéréoisomères possibles et/ou salifiés par un acide organique ou minéral, pharmaceutiquement acceptable pour former les sels d'addition correspondants.

10 2. La {[bis(fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridino}-2 éthyl]-3 carbamoyl-8 hydroxy-4 méthyl-2 imidazo [1,5-a] pyrimidine, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable, lorsque préparée selon le procédé de la revendication 1 ou un procédé chimique équivalent.

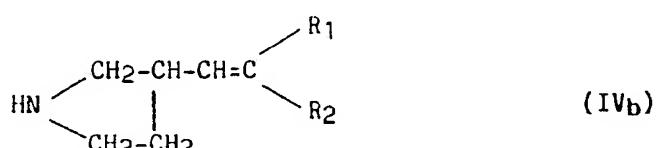
15 3. La {[bis(fluoro-4 phényl) méthylène]-4 pipéridino}-3 propyl]-1 (pyrimidinyl-2)-4 pipérazine, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable, lorsque préparée selon le procédé de la revendication 1 ou un procédé chimique équivalent.

20 4. La (fluoro-2 benzyl)-4 {[{(fluoro-4 phényl) phényl méthylène]-4 pipéridino}-3 propyl]-1 pipérazine dione-2,6, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable, lorsque préparée selon le procédé de la revendication 1 ou un procédé chimique équivalent.

25 5. La {[{(fluoro-4 phényl) phényl méthylène]-4 pipéridino}-3 propyl]-1 (pyridyl-2 méthyl)-4 pipérazine dione-2,6, composé répondant à la formule générale I selon la revendication 1 et ses sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable, lorsque préparée selon le procédé de la revendication 1 ou un procédé chimique équivalent.

6. Les amines de formule IV_b :

25

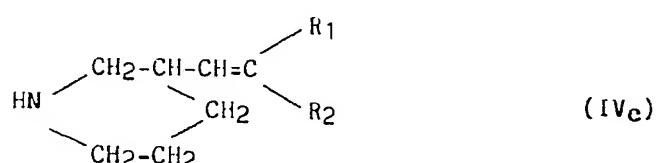


30

dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I selon la revendication 1, utiles comme intermédiaires à la préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1.

7. Les amines de formule IV_c :

35

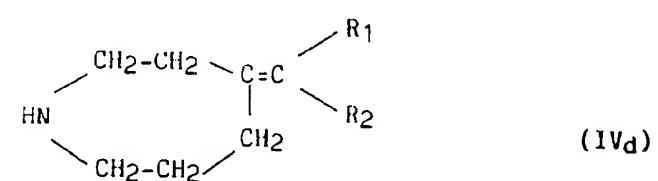


40

dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I selon la revendication 1, utiles comme intermédiaires à la préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1.

8. Les amines de formule IV_d :

50



55

dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification indiquée pour la formule I selon la revendication 1, utiles comme intermédiaires à la préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1.

EP0378468

ep378468/pn

** SS 7: Results 1

prt fu img

1/1 WPAT - (C) The Thomson Corp.
AN - 1990-218808 [29]
XA - C1990-094481
TI - New di:phenyl-methylene N-heterocyclyl alkyl satd. heterocyclic cpds. antagonists of histamine and serotonin for treating asthma, depression etc., and new N-unsubstituted intermediates
DC - B02 B03
PA - (ADIR) ADIR & CIE
IN - COLPAERT F; LAUBIE M; LAUOIE M; LAVIELLE G
NP - 15
NC - 20
PN - EP-378468 A 19900718 DW1990-29 Eng *
AP: 1990EP-0400056 19900109
- CA2007401 A 19900710 DW1990-39 Eng
- FR2643373 A 19900824 DW1990-41 Fre
AP: 1989FR-0000213 19890110
- PT--92813 A 19900731 DW1990-41 Por
- AU9047810 A 19900830 DW1990-42 Eng
- JP02225481 A 19900907 DW1990-42 Jpn
AP: 1990JP-0002408 19900109
- ZA9000055 A 19901031 DW1990-48 Eng
AP: 1990ZA-0000055 19900104
- US5028607 A 19910702 DW1991-29 A61K-031/50 Eng
AP: 1990US-0460751 19900104
- US5071847 A 19911210 DW1992-01 A61K-031/55 Eng
AP: 1990US-0573338 19900824
- US5079249 A 19920107 DW1992-05 A61K-031/53 Eng
AP: 1990US-0572858 19900824
- EP-378468 B1 19941012 DW1994-39 C07D-487/04 Fre 65p
AP: 1990EP-0400056 19900109
- DE69013173 E 19941117 DW1994-45 C07D-487/04 Ger
FD: Based on EP-378468 A
AP: 1990DE-6013173 19900109, 1990EP-0400056 19900109
- JP94102659 B2 19941214 DW1995-03 C07D-401/06 Jpn 23p
FD: Based on JP02225481 A
AP: 1990JP-0002408 19900109
- ES2064670 T3 19950201 DW1995-11 C07D-487/04 Spa
FD: Based on EP-378468 A
AP: 1990EP-0400056 19900109
- IE--64792 B 19950906 DW1995-43 C07D-207/20 Eng
AP: 1990IE-0000027 19900104
PR - 1989FR-0000213 19890110
IC - C07D-401/06; C07D-487/04; C07D-207/04; C07D-211/08; A61K-031/495; A61K-031/50; A61K-031/505; A61K-031/55; A61P-027/16; A61P-037/08; A61P-043/00; C07D-207/08; C07D-211/18; C07D-223/04; C07D-401/14; C07D-403/06; C07D-417/12; C07D-471/04; A61P-027/00; A61P-037/00; C07D-207/00; C07D-211/00; C07D-223/00; C07D-401/00; C07D-403/00; C07D-417/00; C07D-471/00; C07D-487/00

EP0378468

ICAA- A61K-031/495 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/50 [2006-01 A L I R - -];
A61K-031/505 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/55 [2006-01 A L I R - -];
A61P-027/16 [2006-01 A L I R - -]; A61P-037/08 [2006-01 A L I R - -];
A61P-043/00 [2006-01 A L I R - -]; C07D-207/08 [2006-01 A - I R - -];
C07D-211/18 [2006-01 A - I R - -]; C07D-223/04 [2006-01 A - I R - -];
C07D-401/06 [2006-01 A - I R - -]; C07D-401/14 [2006-01 A - I R - -];
C07D-403/06 [2006-01 A - I R - -]; C07D-417/12 [2006-01 A L I R - -];
C07D-471/04 [2006-01 A - I R - -]; C07D-487/04 [2006-01 A - I R - -];

ICCA- A61K-031/495 [2006 C L I R - -]; A61K-031/50 [2006 C L I R - -];
A61K-031/505 [2006 C L I R - -]; A61K-031/55 [2006 C L I R - -];
A61P-027/00 [2006 C L I R - -]; A61P-037/00 [2006 C L I R - -];
A61P-043/00 [2006 C L I R - -]; C07D-207/00 [2006 C - I R - -];
C07D-211/00 [2006 C - I R - -]; C07D-223/00 [2006 C - I R - -];
C07D-401/00 [2006 C - I R - -]; C07D-403/00 [2006 C - I R - -];
C07D-417/00 [2006 C L I R - -]; C07D-471/00 [2006 C - I R - -];
C07D-487/00 [2006 C - I R - -]

PCL - 514252000 514255000 514258000 514259000 544237000 544281000 544283000
544295000 544344000 544360000 544363000 544364000 544368000 544369000
544372000 514212000 540598000 540599000 540600000 540601000 514248000
514250000 514255000 514258000 514259000 544237000 544252000 544281000
544285000 544295000 544360000 544363000 544368000 544369000 544385000
544392000

DS - EP-378468
Regional States: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

AB - EP-378468 A
Diphenylmethylene-N-substd. heterocycles of formula (I), their stereoisomers and addn. salt with pharmaceutically acceptable acids are new: m = 2-4; n and p = 1-3, totalling 3, 4 or 5; q = 0 or 1; R = 1,2,3,4-tetrahydro-quinazol-3-yl, 1,3-dioxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2H-pyrazino (1,2-6) isoquinolin-2-yl; 1,2-dihydro-1-oxo-phthalazin-2-yl (opt. substd.); 4-R3CH2-2,6-dioxo-piperazin-1-yl; 4-R5-piperazino or a gp. of formula (II) R3 = 2-pyridyl or phenyl (opt. substd.) R4 = CONH2, CN, COOH or 1-6C alkoxy carbonyl; R5 = 2-pyrimidyl, 1-iso, or 2-quinalinyl, 2-pyridyl, benzyl (opt. substd.) thiazol-2-yl (opt. substd.) or benzothiazol-2-yl; R1 and R2 = phenyl (opt. substd.); R1 = phenyl and R2 = 2-pyridyl (both gps. opt. substd.) or together they complete a fluorene radical. Also new are the intermediates (Nb), (Nc) and (Nd).

MC - USE/ADVANTAGE: (I) are antagonists of histamine and of serotonin (at SHT1 and SHT2 levels) but have no alpha-1 adrenolytic activity. They are well absorbed when given orally so are antiallergic and anti-inflammatory agents (e.g. to treat rhinitis, hayfever, asthma, etc.) and in treatment of anxiety, stress, depression, pain, memory disorders, Parkinson's disease, schizophrenia or migraine. Usual doses are 0.5-300 mg/day.

UP - 1990-29

UE - 1990-39; 1990-41; 1990-42; 1990-48; 1991-29; 1992-01; 1992-05; 1994-39; 1994-45; 1995-03; 1995-11; 1995-43